FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

37

LE SQUELETTE DANS LES DYSGÉNÉSIES GONADALES

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et Pharmacie de Marseille

Le 6 avril 1961

PAR

Jean NICOLINO

Né le 13 Décembre 1931, à Marseille

Interne des Hôpitaux

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse	M. le Professeur	J. VAGUE	*Président*
	M. le Professeur	A.-M. RECORDIER	*Assesseurs*
	M. le Professeur Ag.	H. SERMENT	
	M. le Professeur Ag.	R. SIMONIN	
	M. le Docteur	L. ISEMEIN	

Imprimerie DE MARCHI
22, Ch. St-Jean-du-Désert
MARSEILLE (5e)
1961

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547028_0040

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE SQUELETTE DANS LES DYSGÉNÉSIES GONADALES

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et Pharmacie de Marseille

Le 6 avril 1961

PAR

Jean NICOLINO

Né le 13 Décembre 1931, à Marseille

Interne des Hôpitaux

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse	M. le Professeur J. VAGUE	*Président*
	M. le Professeur A.-M. RECORDIER	
	M. le Professeur Ag. H. SERMENT	*Assesseurs*
	M. le Professeur Ag. R. SIMONIN	
	M. le Docteur L. ISEMEIN	

Imprimerie DE MARCHI
22, Ch. St-Jean-du-Désert
MARSEILLE (5e)
1961

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Personnel administratif

Doyen : G. MORIN
Secrétaire Principal : B. MOUCHET
Secrétaire principal honoraire : J. COMTE
Assesseur : J. DELPHAUT
Bibliothécaire : Mlle PERRIN

Personnel enseignant

Professeurs honoraires

MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, JOYEUX, MOIROUD, MONGES, RIMATTEI, ROCHE, CHAUVIN, MATTEI.

Professeurs

Anatomie	GRISOLI
Anatomie appliquée et Chirurgie expérimentale	HENRY
Anatomie pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie générale	BRAHIC
Biochimie médicale	LISSITZKY
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie	DUMAZERT
Chimie analytique	ARNOUX
Chimie médicale	DERRIEN
Chimie minérale	MOURGUE
Clinique chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique chirurgicale	LAMY
Clinique chirurgicale	DE VERNEJOUL
Clinique chirurgicale infantile et orthopédique	SALMON
Clinique de chirurgie thoracique	DOR
Clinique d'endocrinologie	VAGUE
Clinique exotique	BLANC
Clinique des maladies du système nerveux	CREMIEUX
Clinique médicale	POINSO
Clinique médicale	AUDIER
Clinique médicale thérapeutique	OLMER
Clinique des maladies infectieuses	RAYBAUD
Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition	RECORDIER
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique neuro-chirurgicale	PAILLAS
Clinique obstétricale et gynécologique	CHOSSON
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique oto-rhino-latyngologique	APPAIX
Clinique de Stomatologie	MARONNEAUD
Clinique d'Urologie	N...
Histologie	PICARD
Hygiène et Médecine sociale	SAUTET
Matière médicale	BALANSARD
Médecine expérimentale	DONNET
Médecine légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie chirurgicale	LENA
Pathologie interne	MONGES
Pharmacologie	MERCIER
Pharmacie chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Physiopathologie des voies respiratoires	LAVAL
Physique médicale	DUBOULOZ
Thérapeutique	PIERI

Professeurs sans chaire

MM. ROUX
GREBUS

M. J. MERCIER

Maîtres de conférences agrégés

MM. BERNARD P.
BOURRET
CORRIOL
CRISTAU
DEPIEDS
DESANTI

MM. GAMBARELLI
GEVAUDAN
PASTOR
PAYAN
STAHL
TAMALET

Agrégés en exercice

MM. BERARD
BERNARD R.
BONNAL
CHARPIN
CHAUVIN
COMITI
DALMAS
DEVIN
FARNARIER

MM. GERARD
LEGRE
MOUREN
ORSINI
REBOUD
SARLES
SERMENT
SIMONIN
TEMIME
TRIFAUD

Agrégés libres

MM. BERTHIER
FIGARELLA
GRANJON
IMBERT

MM. OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI

Chargé des fonctions de maître de conférence

Physiologie ..... M. ZWIRN

Chargés des fonctions d'agrégés

Clinique des maladies du système nerveux ..... MM. BOUDOURESQUE
Clinique de Stomatologie ..... LACHARD
Médecine légale ..... GRAS

A MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MON FRERE ET MA BELLE-SŒUR

A TOUS MES PARENTS
ET AUX PARENTS DE MA FEMME

A TOUS MES AMIS

A mon Maître et Président de Thèse :

Monsieur le Professeur J. VAGUE

Professeur de Clinique endocrinologique
Médecin des Hôpitaux

Mon cher Maître, une simple dédicace ne peut être qu'un reflet timide de la reconnaissance et du respectueux attachement que je vous porte.

Vous m'avez confié et inspiré ce travail : je vous remercie de cet honneur.

Qu'il me soit permis de compter parmi vos élèves et dire ici mon admiration pour votre école, votre culture et votre personnalité.

A Monsieur le Professeur A.-M. RECORDIER

Professeur de Clinique des Voies digestives et de la Nutrition
Chargé de Cours de Rhumatologie
Médecin des Hôpitaux

A la bienveillance que vous avez toujours témoignée à mon égard s'ajoute le grand honneur que vous me faites de juger cette thèse.

Pour l'aimable accueil que vous m'avez réservé dans votre service, pour les fruits que j'ai recueillis de votre immense expérience, pour votre indulgence envers moi, je vous exprime ma profonde gratitude et mon respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur L. ISEMEIN

Médecin-Chef des Hôpitaux

Je vous sais gré de m'avoir adopté, jeune interne, et de m'avoir permis d'assumer mes premières responsabilités.

Votre bonté, vos encouragements et vos enseignements me sont précieux.

Je suis heureux de l'honneur que vous me faites en jugeant ce travail et soyez assuré de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé H. SERMENT

Mes enfants vous doivent une naissance sereine.

Vous m'avez toujours comblé de votre bienveillance et de votre amitié. Vous me faites le grand honneur et le plaisir de vous intéresser à ce travail et de l'illustrer.

Je vous assure de ma reconnaissance et de ma très respectueuse admiration.

A Monsieur le Professeur Agrégé R. SIMONIN
Médecin des Hôpitaux

Depuis le début de mes études médicales, vous m'avez apporté une aide précieuse par vos conseils affectueux, l'immense étendue de vos connaissances et l'exemple que vous représentez.

Vous avez toujours témoigné à mon égard d'une grande bonté. Je voudrais vous exprimer ici ma profonde gratitude et ma respectueuse affection.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
ET A LA FACULTE

A CEUX QUI M'ONT PREPARE AUX CONCOURS

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT
ET DE LA FACULTE

DÉFINITION

La dysgénésie gonadale constitue un trouble de la différenciation de la gonade embryonnaire, d'origine génétique, dont la traduction chez l'individu est un phénotype féminin aux voies génitales, le plus souvent infantiles.

Le terme « dysgénésie gonadale » est l'appellation actuelle du syndrome, mais il convient d'énumérer les différents synonymes sous lesquels celui-ci est décrit :

Syndrome de Turner ;

Syndrome de Funke, Shereschevski, Turner, Albright ;

Infantilisme ovarien (Harvier) ;

Ovaire rudimentaire (Del Castillo) ;

Agénésie ovarienne (Wilkins) ;

Agénésie gonadale ;

Dysgénésie gonadale.

Le squelette constitue l'objet de ce travail qui comprend l'étude de la croissance osseuse, de la structure de l'os et des anomalies morphologiques.

CLASSIFICATION DES DYSGÉNÉSIES GONADALES

INTRODUCTION

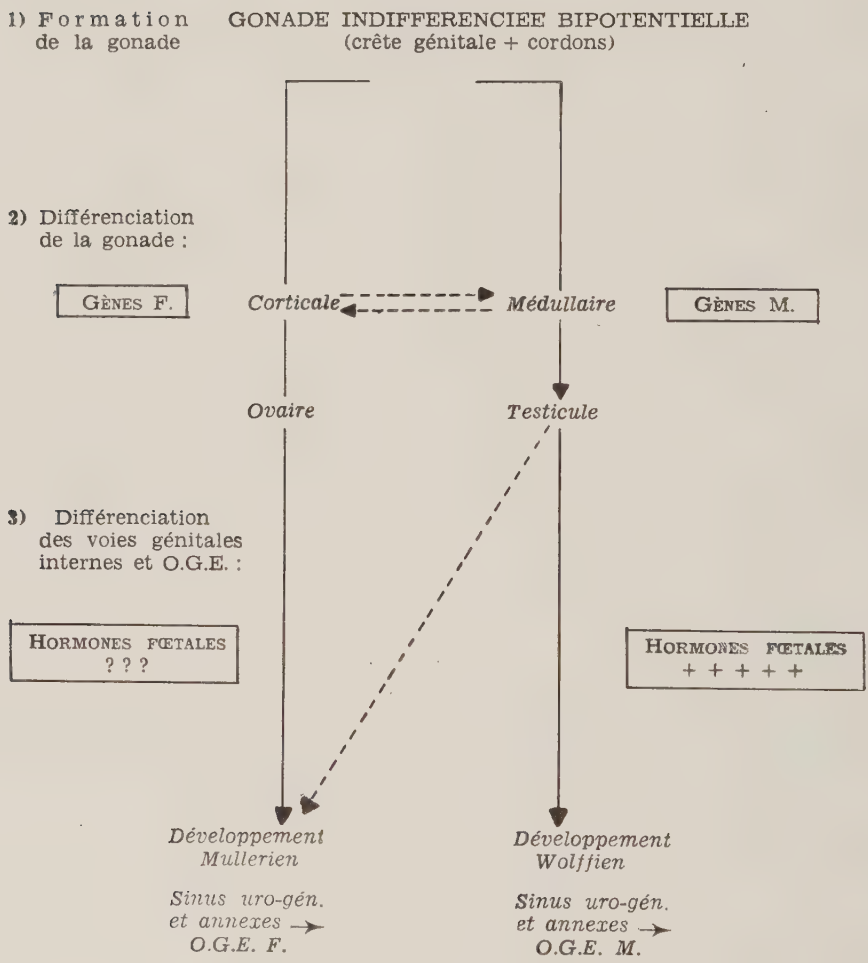
L'extension donnée actuellement au « syndrome de Turner » ne correspond plus à l'entité clinique décrite par cet auteur, complétée par Albright, Varney. Les signes morphologiques, bien que toujours évocateurs, peuvent exister en dehors de toute anomalie gonadale, comme dans le status Bonnevie-Ullrich ou bien en association avec une anomalie gonadale différente telle que les « syndromes de Turner mâles ». Inversement, des dysgénésies gonadales peuvent se rencontrer chez des sujets sans dystrophie morphologique. Enfin, il existe des formes limites, d'individualisation plus récente, qui méritent d'être précisées du point de vue nosologique.

Notre définition contient en elle-même les arguments qui permettent le développement de ce chapitre. En effet, la compréhension de ce syndrome et, *a fortiori*, un essai de classification, nécessite l'étude de données embryologiques, génétiques et anatomiques. C'est à la lumière de ces notions, actuellement assez bien connues, que les frontières nosologiques se précisent et que les classifications sont possibles.

DONNÉES EMBRYOLOGIQUES

I. - FORMATION DE LA GONADE INDIFFÉRENCIÉE

(Tableau I)



Agents inhibants .....

Agents stimulants ———

Dans les premiers jours de la vie embryonnaire, la glande génitale est identique dans les deux sexes, d'où l'existence d'une gonade d'abord indifférenciée. Celle-ci possède déjà une dualité de fonction ; très rapidement, on retrouve une lignée germinale (gonocytes) et une lignée sexuelle constituée par les cellules qui entourent les gonocytes et les isolent du stroma conjonctif de l'organe. Cependant, ces deux lignées naissent en des lieux différents de l'embryon avant de fusionner.

A) Apparition de la gonade dans la région lombaire : crête génitale

Il se produit un épaississement de l'épithélium cœlomique qui recouvre le corps de Wolff au niveau de la partie moyenne de la face antéro-interne, déterminant ce que l'on appelle la crête génitale ou première ébauche de la glande génitale. Celle-ci vient bomber dans la cavité péritonéale.

B) Colonisation par les gonocytes

Le lieu de naissance des gonocytes est très mal connu chez l'homme, mais ils ont été vus (A. Giroud, A. Lelièvre) au voisinage de l'ébauche allantoïdienne et de la jeune vésicule ombilicale. Ces gonocytes vont migrer vers la crête génitale et coloniser cette formation ; aussitôt se produit une prolifération de cordons cellulaires appelés cordons sexuels primaires.

A ce stade, la gonade indifférenciée est donc formée d'une portion corticale (crête germinale) et d'une portion médullaire (cordons sexuels primaires). Dans ces deux formations, on retrouve deux sortes de cellules : les unes petites, représentant l'épithélium cœlomique qui a proliféré, ce sont les cellules sexuelles ; d'autres, volumineuses, descendant des gonocytes immigrés, ce sont les cellules germinales.

II. - DIFFÉRENCIATION DE LA GONADE

Très tôt, la gonade indifférenciée va se développer soit dans le sens femelle, soit dans le sens mâle, selon les processus suivants.

A) Différenciation mâle

Elle est plus précoce que la différenciation femelle (stade 17 mm de l'embryon). On va assister à la migration des gonocytes dans les cordons sexuels primaires, c'est-à-dire dans la portion médullaire du gonadon. Par ailleurs, il y a arrêt de prolifération de la crête génitale ou corticale qui va involuer. Une couche de mésenchyme va s'interposer entre l'épithélium de la crête génitale et les cordons sexuels, qui constituera l'albuginée. La portion médullaire va donc proliférer et, préco-

cement, se différencient les cellules interstitielles puis les tubes séminifères. Les connexions uro-génitales se font entre la gonade et les tubes mésonéphrétiques émanés du canal de Wolff ; ils constitueront le rete testis et les cônes efférents.

Pour nous résumer, l'évolution mâle de la gonade est caractérisée par l'arrêt de prolifération de la crête génitale, par la différenciation rapide de l'albuginée, par les connexions uro-génitales et le développement de la médullaire.

B) **Différenciation femelle**

Dans un premier stade, comme pour la gonade mâle, on observe un développement des cordons sexuels femelles ou médullaires, puis très rapidement cette médullaire se laisse envelopper par la crête génitale, passe donc en profondeur et involue. L'application, de ce fait, réside dans la survivance de ces résidus médullaires chez l'adulte expliquant les cellules de Berger, l'arrhénoblastome, l'ovotestis et certaines dysgénésies gonadales.

Puis on assiste à la différenciation spécifique qu'est la prolifération de la crête génitale en cordons secondaires corticaux de Valentin-Pflugger, dans lesquels émigrent les gonocytes.

A l'inverse du testicule embryonnaire, il ne se produit pas de connexion avec les tubes mésonéphrotiques émanés du corps de Wolff. Ceux-ci involuent donc ; on en retrouve quelques vestiges dans l'ovaire adulte sous forme de Rete Ovarii. Il existe encore une différence d'avec le testicule, que nous voudrions signaler ; alors que, dans le testicule, la lignée germinale reste latente dans les tubes séminifères primitifs, dans l'ovaire les gonocytes vont se diviser, donnant des ovogonies qui se divisant activement, fabriqueront tout le contingent de follicules primordiaux nécessaires durant la vie.

C) **Mécanisme de la différenciation de la gonade**

Il existe un antagonisme entre les deux ébauches génitales primitives : corticale et médullaire ; le sexe définitif dépend de la suprématie de l'une sur l'autre.

Les mécanismes de cette différenciation de la gonade sont encore mal connus mais ils semblent être de nature humorale. L'ébauche gonadale sécréterait des substances chimiques (inducteurs chimiques de Witschi) qui, bien que différentes dans leurs structures des stéroïdes génitaux connus, auraient une action à peu près identique. Mais l'existence et l'action de ces inducteurs chimiques (médullarine et cortexine de Witschi) sont

fonction de l'équipement chromosomique de l'embryon. Il ne faut pas confondre cause et effet. La détermination du sexe est d'abord génétique, les gènes sexuels manifestant la différenciation de la gonade par l'intermédiaire chimique ci-dessus.

On peut donc résumer l'ensemble des mécanismes de la façon suivante. Originellement, la gonade apparaît avec sa double potentialité. Les premiers développements, différenciés dans le sens mâle ou femelle, dépendent de la détermination génétique.

Si l'équipement chromosomique est mâle, les premiers cordons formés (médullaires) vont se développer car ils sécrètent une substance qu'on peut appeler médullarine. Celle-ci inhibe toute ébauche corticale ultérieure et en revanche favorise le développement d'un testicule embryonnaire. Si l'équipement chromosomique est femelle, les premiers cordons formés (médullaires) n'ont pas une sécrétion suffisante pour inhiber la deuxième poussée corticale (Valentin-Pflugger). Celle-ci sécrète une substance qu'on peut nommer cortexine, inhibant les cordons médullaires et favorisant au contraire la formation de l'ovaire embryonnaire.

III. - DIFFERENCIATION DES VOIES GÉNITALES ET DES ORGANES GÉNITAUX EXTERNES

A) Les connexions uro-génitales et leur différenciation

1. — *Connexions avec le canal de Wolff et les tubes mésonéphrotiques.*

Chez la femelle, les formations wolffiennes régressent complètement, à l'exception de quelques vestiges qui sont l'organe de Rosenmuller, le paroöphoron et le canal de Gartner.

Chez le mâle, au contraire, ces mêmes formations vont se développer et donner le rete testis et les cônes efférents (tubes mésonéphrotiques), l'épididyme, le canal déférent et la vésicule séminale (canal de Wolff).

2. — *Connexions avec le canal de Muller.*

Cette formation est une invagination (néphrostome) de l'endothélium cœlomique continuée en canal qui va se jeter dans le sinus uro-génital. Elle régresse totalement chez l'homme, à l'exception de l'hydatide sessile et de l'utricule prostatique demeurant comme vestiges.

Chez la femme, au contraire, les deux canaux de Muller constituent les trompes ; puis, se réunissant, forment l'utérus et la partie supérieure du vagin.

B) **Différenciation du sinus uro-génital, du tubercule et des bourrelets génitaux**

1. — *Sinus uro-génital.*

Il est le résultat du cloisonnement, par l'éperon périnéal, du cloaque situé à l'extrémité caudale de l'embryon. La partie supérieure de ce sinus se continue et se confond avec l'allantoïde. La partie inférieure ou zone génitale va évoluer différemment suivant le sexe.

Chez l'homme, elle reste étroite, donne l'urètre prostatique et l'urètre membraneux. L'épithélium urétral va proliférer, englobant les canaux éjaculateurs (wolffiens) et l'utricule prostatique (mullérien) pour former la prostate.

Chez la femme, le sinus uro-génital formera la partie inférieure du vagin et le vestibule.

2. — *Tubercule génital et bourrelets génitaux.*

Chez la femme, il y aura peu de modifications. Le tubercule génital constituant le clitoris, les bourrelets génitaux les grandes lèvres et les bords du vestibule les petites lèvres.

Chez l'homme, au contraire, le tubercule génital va former le pénis ; mais il faut signaler que la face inférieure se creuse sous l'effet de la lame uro-génitale, prolongement de la membrane uro-génitale. Cette gouttière, en se refermant, constituera l'urètre pénien. Quant aux bourrelets génitaux, leur coalescence sur la ligne médiane constitue le scrotum.

C) **Mécanismes de ces différenciations**

1. — *Les faits.*

Sans passer en revue l'évolution des faits expérimentaux tendant à expliquer les mécanismes de la différenciation des voies génitales internes et externes, nous mentionnerons les résultats de Jost chez le lapin, Raynaud et Frilley chez la souris, Wells chez le rat.

Ces auteurs ont démontré que la castration précoce de l'embryon entraînait une involution des formations wolffiennes et le développement des formations mullériennes, de même qu'une conformation femelle des organes génitaux externes, quel que soit le sexe génétique de l'animal. En d'autres termes, en l'absence de gonade, le tractus génital devient femelle obligatoirement.

Par ailleurs, Jost, pratiquant des castrations étagées dans le temps chez des embryons mâles, obtenait une différenciation

mâle plus ou moins complète. Ainsi on peut dire qu'une castration de plus en plus précoce entraîne un développement du tractus génital de plus en plus femelle, de sorte que si la castration est suffisamment précoce, le fœtus mâle n'acquiert aucune des caractéristiques de son sexe et se différencie dans le sens féminin.

2. — *Interprétation.*

« Le testicule fœtal, par ses sécrétions, est le principal responsable des différences qui distinguent les deux sexes. En son absence, l'organisme évolue dans le sens femelle, quel que soit son sexe génétique. » (Jost.)

Il est ainsi évident qu'une substance sécrétée par le testicule fœtal est essentielle dans la différenciation mâle du tractus génital ainsi que pour lutter contre la tendance spontanée du fœtus à se féminiser.

Cette substance, qui ne peut être qu'hormonale, est considérée comme un androgène sécrété par les cellules de Leydig fœtales.

Bien que le facteur testiculaire soit essentiel dans la différenciation du tractus génital, il est également possible que d'autres facteurs métaboliques enzymatiques ou génétiques entrent en jeu, ne serait-ce qu'en agissant sur la réceptivité des tissus au facteur hormonal du testicule embryonnaire.

DONNÉES GÉNÉTIQUES

I. - LE SEXE GÉNÉTIQUE

La détermination du sexe est de nature génétique, suivant les lois mendeliennes. Les phénomènes se passent comme s'il s'agissait d'un caractère transmis par une paire de gènes allélomorphes, l'un dominant, l'autre récessif ; le porteur du caractère dominant serait hétérozygote, le porteur du caractère récessif homozygote.

En fait, il ne s'agit pas d'allèles puisque n'occupant pas des « loci » correspondants dans deux chromosomes homologues.

L'individu possède 46 chromosomes composés de 22 paires d'autosomes, 2 (22 A), ou chromosomes somatiques et de 2 chromosomes sexuels ou hétéro-chromosomes X et Y. La formule chromosomique de la femme homozygote s'écrit : 2 A XX ; celle de l'homme hétérozygote : 2 A XY.

A cette théorie qualitative de la détermination du sexe, il faut ajouter que certains auteurs, dont Goldschmidt, font intervenir le rôle possible des autosomes dans le déterminisme de la différenciation sexuelle. Ces auteurs pensent que les gènes déterminant le sexe féminin sont portés par les chromosomes XX ; les gènes déterminant le sexe mâle sont portés par les autosomes, le chromosome Y étant vide de gènes sexuels ! De sorte que, selon un phénomène d'épistasie, la formule quantitative s'écrit :

$$2\,X > 2\,A > 1\,X$$

D'après ces concepts, on peut souligner que dans chacun des sexes existent en puissance des facteurs déterminant l'autre sexe, d'où la possibilité d'états intersexuels liés au complexe génique.

Ce que nous voulons avancer, après ce trop bref préambule, c'est la possibilité de concevoir un individu au sexe phénotypique opposé au sexe génétique. Nous avons vu, lors du chapitre précédent, que les expériences de Jost chez l'embryon permettaient de concevoir ce même fait.

II. - LA NOTION DE SEXE CHROMATINIEN

C'est à Barr (1949) que l'on doit la première tentative de détermination du sexe génétique par l'examen de cellules

somatiques. Suivant une idée admise par les généticiens, que le sexe est inscrit dans l'équipement chromosomique de toutes les cellules du corps, Barr et Bertram retrouvèrent dans certaines cellules nerveuses d'animaux féminins un satellite nucléolaire ou masse chromatinienne.

Cette masse, d'environ 1 μ de diamètre est située le long de la face interne de la membrane nucléaire, mais très voisine du nucléole ; elle est intensément colorable par les colorants basiques et plus particulièrement par le colorant nucléaire de Feulgen.

Cette formation fut appelée « chromatine sexuelle », impliquant l'hypothèse qu'elle était constituée par les chromosomes sexuels. Pendant la phase d'interkariokinèse, la masse de Barr serait constituée par l'amas des portions compactes hétérochromatiques des 2 chromosomes XX, alors que chez le mâle, la paire XY n'est pas visible, étant donné le moindre apport de chromatine par le chromosome Y.

Mais il fallut attendre 1953 pour que Moore, Graham, Barr, par des résultats démonstratifs, étendent à l'homme les observations faites antérieurement sur les cellules animales.

Dans les noyaux des cellules de la stratum spinosum de Malpighi (biopsie de peau à la face externe de l'avant-bras), on constate les résultats suivants. Chez la femme, dans 60 à 70 % des noyaux, on retrouve la petite masse de chromatine sexuelle plan convexe, plaquée contre la membrane nucléaire. Chez l'homme, on peut observer une masse dans moins de 5 % environ des noyaux. Les variations numériques retrouvées dans ces résultats sont, selon la plupart des auteurs, impliquables à la difficulté de la technique et à l'interprétation des lames (*).

Ainsi, appuyé sur de nombreux arguments, dont l'étude déborderait du cadre de notre sujet, on pouvait parler de sujet génétiquement mâle avec une chromatine sexuelle négative et de sujet génétiquement femelle avec chromatine sexuelle positive.

Cette découverte trouvait dans l'étude des dysmorphies sexuelles un terrain de choix pour être féconde.

(*) Des résultats à peu près semblables à la biopsie cutanée, s'observent sur les cellules recueillies par frottis buccal, mais la technique est moins sûre.

Par ailleurs, il nous faut signaler la détermination du sexe par l'étude des noyaux polynucléaires des granulocytes, où l'on peut trouver chez la femme une petite masse de chromatine en forme de baguette de tambour (drumstick). Mais les résultats sont peu sûrs.

Dans les cas de pseudo-hermaphrodisme, les résultats du sexe chromatinien concordaient avec le sexe gonadique ; dans les hermaphrodismes vrais, la chromatine sexuelle était mâle ou femelle ; enfin, dans d'autres états intersexuels tels que les dysgénésies des tubes séminifères (Klinefelter), certains testicules féminisants et surtout les dysgénésies gonadales, les résultats du sexe chromatinien ouvraient des horizons nouveaux.

En effet, le terme de « dysgénésie gonadale » prit réellement naissance avec la découverte du sexe chromatinien. L'observation clinique rigoureuse avait déjà permis à quelques auteurs (J. Vague, Wilkins L., Laffond et Ezes H.) d'entrevoir une solution conforme aux expérimentations de Jost, apparemment confirmée par les travaux de Barr, Moore et Graham. Des sujets phénotypiquement femelles pouvaient posséder une chromatine sexuelle négative ou « mâle ».

L'inventaire du sexe chromatinien dans les dysgénésies gonadales a montré environ 7 fois sur 10 que la chromatine sexuelle était négative ou « mâle ».

III. - LA NOTION DE SEXE CHROMOSOMIQUE

Dès 1956, Danon et Sachs, appliquant leur modification de la technique de Barr, faisaient observer qu'une chromatine sexuelle négative ne constituait pas obligatoirement une formule chromosomique mâle de type XY, mais peut-être, dans certaines dysgénésies gonadales, une aberration chromosomique de type XO.

En effet, en 1959, Ford C.-E. et ses collaborateurs, Lejeune L. Turpin R. et Gautier M., suivis par d'autres auteurs, utilisant des techniques précises de numération et d'identification des chromosomes sur des cultures de moelle osseuse d'une part et de fibroblastes d'autre part, constatèrent des aberrations chromosomiques dans les dysgénésies gonadales. Les sujets atteints de syndrome de Turner avec chromatine sexuelle négative, donc antérieurement nommés « mâles », ne présentaient que 45 chromosomes, le chromosome manquant étant un chromosome sexuel. La formule était donc du type X0.

L'explication de l'absence d'un chromosome sexuel dans la formule chromosomique est actuellement donnée par l'hypothèse de la non-disjonction des hétérochromosomes lors de l'ovogénèse. Ainsi, soit le spermatozoïde, soit l'ovule n'apporterait pas son chromosome sexuel lors de la fécondation, l'embryon issu ne possédant donc que 45 chromosomes.

La réalisation pratique du comptage de la formule chromosomique n'est pas, tant techniquement que pratiquement, facile ;

ceci explique que cette recherche ne soit pas aujourd'hui encore étendue à un grand nombre d'observations de dysgénésies gonadales. Mais à la lumière des quelques communications, on peut dire que les dysgénésies possédant une chromatine sexuelle positive ont sans doute une formule chromosomique du type 2A XX. Quant aux dysgénésies gonadales à chromatine négative (les plus nombreuses), leur formule chromosomique peut, *a priori*, être soit du type 2A XO, soit du type 2A XY. Cette dernière hypothèse est confirmée par un travail de Sandberg (1960). Etudiant 10 cas de syndromes de Turner à chromatine sexuelle négative, cet auteur retrouve 7 cas possédant une formule à 45 chromosomes (2A XO) et 3 cas avec une formule comptant vraisemblablement 46 chromosomes (2A XY).

De ces données récentes sur le sexe chromosomique, nous pouvons conclure que l'appellation chromatine « mâle » est environ 7 fois sur 10 erronée puisqu'elle répond à un type XO. Par ailleurs, l'absence d'un chromosome sexuel n'explique pas tout puisqu'il existe des observations de dysgénésies gonadales possédant une formule chromosomique, mâle ou femelle, normale.

A ce propos, rappelons l'utilité d'évoquer comme hypothèse étiologique, dans la détermination des dysgénésies gonadales, la théorie quantitative du sexe génétique dans laquelle celui-ci résulte de l'épistasie des gènes mâles ou des gènes femelles plutôt que de la formule chromosomique. Bien que la formule génique corresponde à la formule chromosomique en général, il peut, dans quelques cas exceptionnels, y avoir dissociation entre l'une et l'autre.

DONNÉES ANATOMIQUES

C'est artificiellement que nous nous permettons de traiter ce chapitre avant de donner notre classification clinique. Cependant, l'aspect histologique des dysgénésies gonadales constitue une base très importante dans la compréhension du syndrome et il nous a semblé utile de faire une analyse, sous forme de classification, des divers aspects microscopiques de la gonade, souvent vestigiale, retrouvés dans les observations publiées.

CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES DYSGÉNÉSIES GONADALES

I. - L'aplasie gonadale totale

Au sens strict de la définition, cette éventualité est niée par beaucoup d'auteurs qui considèrent qu'il doit obligatoirement exister quelques cellules somatiques embryonnaires. En fait, sur le plan pratique, cette éventualité est vraisemblable.

II. - L'aplasie gonadale relative

Il existe des bandelettes fibreuses vestigiales au lieu de gonades. L'histologie montre que cette bandelette est constituée d'un stroma conjonctif ayant l'aspect tourbillonnant du tissu ovarien embryonnaire.

III. - L'hypoplasie ovarienne extrême

Ici il ne s'agit plus de bandelettes, mais de formations anatomiques identifiables. L'histologie montre, comme dans le cas précédent, un stroma à l'aspect tourbillonnant, permettant de reconnaître qu'il s'agit d'un ovaire. Mais sur les coupes deux particularités peuvent être retrouvées :

A) Existence au niveau du hile de la glande de quelques cellules de Berger soit isolées, soit réunies en amas ;

B) D'autres fois, existence d'un ou deux follicules primordiaux ;

C) Soit enfin, ces deux formations associées.

IV - Formes limites : hypoplasies ovariennes

Macroscopiquement, ces ovaires sont hypotrophiques en général ou au minimum ont l'aspect dit « d'ovaires prépubertaires ». Dans ce dernier cas, l'examen histologique est indispensable au diagnostic sous peine de voir ces formes faussement étiquetées « retard pubertaire ». Leur étude histologique permet de distinguer deux groupes de malades :

A. — L'ovaire est histologiquement identifiable. Il existe des follicules primordiaux et même quelquefois un follicule kystique, mais aucune image de lignée germinale active n'est retrouvée. Cet aspect au delà de l'âge pubertaire, associé à un contexte clinique et paraclinique que nous verrons plus loin, se retrouve dans quelques rares cas de dysgénésies gonadales. D'ailleurs, c'est à cette forme qu'il faut rattacher certaines observations indiscutables de syndrome de Turner à chromatine sexuelle négative (Bahner, nous-même dans ce travail) où une menstruation a existé pendant plus ou moins longtemps, laquelle peut même permettre une grossesse (Bahner). Ces cas doivent être interprétés comme des sujets dont les ovaires possédaient encore quelques follicules primordiaux pouvant arriver à maturité. Ces observations sont rarissimes mais indiscutables. Elles constituent les formes de passage avec les dystrophies mineures des ovaires (dystrophies kystiques, ménopause précoce) sur lesquelles notre maître J. Vague a insisté.

B. — Dans le second groupe, les ovaires sont aussi identifiables. Ils peuvent ou non contenir quelques follicules primordiaux, mais surtout on retrouve dans leur médullaire et au niveau du hile des cellules de Leydig ou même quelques tubes séminifères immatures. Ces formes sont également rarissimes mais indiscutables. Elles constituent des formes de passage avec l'hermaphrodisme vrai, histologique et le pseudo-hermaphrodisme femelle d'origine ovarienne.

Les trois premiers aspects sont certes les plus fréquents et aussi les plus classiques, mais les deux formes limites que nous ajoutons font indiscutablement partie des dysgénésies gonadales et en constituent, à notre avis, les frontières.

APPLICATIONS DE CES DONNÉES AUX DYSGÉNÉSIES GONADALES

Des données embryologiques, nous retiendrons :

- la gonade embryonnaire est d'abord indifférenciée dans sa structure.
- la différenciation gonadale est d'origine génétique ; les gènes permettant l'action de substances hormonales hypothétiques qui dirigent la détermination mâle ou femelle.
- Jost a prouvé qu'en l'absence de gonade embryonnaire, le développement des organes génitaux internes et externes se faisait dans le sens femelle.

Ces faits permettent de comprendre l'aspect phénotypiquement femelle de toutes les dysgénésies gonadales. En effet, l'aspect histologique des gonades nous a montré que celles-ci étaient soit des vestiges aplasiques, soit des ovaires hypoplasiques. Il nous est facile d'admettre qu'une aplasie gonadale soit associée à un phénotype féminin et quelle que soit la formule chromosomique. Dans les cas où un ovaire hypoplasique est retrouvé, on comprend encore mieux la différenciation féminine et ceci en n'invoquant que les données embryologiques habituelles, à l'exclusion des conclusions de Jost.

Par ailleurs, l'embryologie vient à notre secours pour expliquer les formes cliniques de dysgénésies gonadales, atypiques par la présence de signes d'hyperandrogénie. Dans toutes ces observations publiées, l'histologie de la gonade retrouve un tissu ovarien nettement identifiable, au sein duquel des vestiges « médullaires » mâles sont retrouvés : tubes embryonnaires plus ou moins indifférenciés, cellules de Berger ou cellules de Leydig suivant les descriptions. Ceci n'est pas pour nous étonner si l'on veut bien évoquer que les cordons sexuels primaires ou médullaires involuaient et étaient englobés par le développement de la corticale, de sorte que la présence de quelques vestiges mâles dans la portion médullaire et hilaire d'un ovaire pathologique est aisément compréhensible.

Des lignes qui précèdent, il s'ensuit que les dysgénésies gonadales ne peuvent posséder qu'une gonade aplasique ou bien un ovaire hypoplasique histologiquement identifiable. Le

tissu testiculaire ne peut qu'exceptionnellement être retrouvé sous la forme de vestiges embryonnaires. Il nous est donc facile d'éliminer du cadre de cette question les observations publiées sous le nom de « syndrome de Turner mâle ». Si l'appellation de ce syndrome est parfaitement justifiée à la lumière de la triade clinique décrite par Turner (infantilisme, ptérygium colli, cubitus valgus), elle apporte néanmoins une confusion dans le cadre des dysmorphies sexuelles. En effet, nous avons revu les observations publiées à ce jour, d'ailleurs fort peu nombreuses : Caflish A. dénombrait 15 cas en 1952 ; Fraccaro M., en 1961, ajoute 16 autre observations dont une personnelle ; en ajoutant l'observation de Giraud P., Bernard R., Vincent P. (1951), nous arrivons au chiffre de 32 observations. Même en considérant que cet inventaire est incomplet, le « syndrome de Turner mâle » est une entité rare.

Dans toutes ces observations, le phénotye mâle est toujours évident, les dystrophies présentes, la taille courte le plus souvent mais non toujours ; mais surtout les testicules sont constamment présents soit en bonne place, soit cryptorchides. Leur étude histologique montre :

— la présence de tubes petits avec scléro-hyalinose modérée ;

— des cellules de Sertoli immatures ou normales ;

— des cellules de Leydig normales (rarement absentes) ;

— et surtout des cellules germinales absentes ou immatures.

Ce syndrome est donc très voisin, sinon identique, des dysgénésies des tubes séminifères (Klinefelter) et rentre dans le cadre des dysgénésies germinales testiculaires suivant la classification de notre maître J. Vague.

Quelle est la cause des dysgénésies gonadales ?

De tout temps les théories embryonnaires et génétiques se sont opposées. L'évolution des idées peut être schématisée de la façon suivante. Avant la découverte du sexe chromatinien, les partisans de l'hypothèse génétique dominaient. Lors de la découverte du test de Barr, les théories embryopathiques eurent un regain d'actualité ; pour expliquer le phénotype femelle de sujet à chromatine « mâle », les expériences de castration embryonnaire de Jost apportaient une base solide. Mais restait à prouver le facteur embryopathique ; Witschi apportait une hypothèse séduisante, fondée sur une expérimentation difficile. Pour cet auteur, la différenciation de la gonade est induite lors de sa colonisation par les gonocytes primordiaux ; ceux-ci,

migrant dans l'ébauche médullaire, détermineraient la sécrétion de médullarine et la différenciation mâle, migrant dans l'ébauche corticale, détermineraient la sécrétion de cortexine et la différenciation femelle. A côté de ce phénomène qualitatif, Witschi fait entrer en jeu la quantité de gonocytes primordiaux arrivant à coloniser l'ébauche génitale. Si le nombre de gonocytes est insuffisant, l'ébauche colonisée ne peut se développer correctement, d'où l'obtention d'états intersexués ; si le nombre est presque nul, la gonade embryonnaire, quel que soit le sexe génétique, ne peut se développer d'où aplasie gonadale. Evidemment, pour cet auteur, le facteur embryopathique serait le défaut de colonisation des gonocytes.

De toute façon, les théories génétiques et embryopathiques ne sont pas incompatibles. Le trouble embryonnaire, quel qu'il soit, peut être apporté par une altération chromosomique.

Depuis 1959, la découverte des aberrations chromosomiques a convaincu tous les auteurs en faveur du trouble génétique responsable de la dysgénésie gonadale. Mais la formule XO n'explique pas tout puisqu'il existe d'ores et déjà des observations indiscutables à formule normale XX ou XY.

Le syndrome dysgénésie gonadale est peut-être une entité physio-pathologique tel que nous le considérons, mais étant donné l'hétérogénéité des signes cliniques, par ailleurs contingents, et les variations d'une forme clinique à l'autre, on ne peut le considérer nécessairement comme une entité étiologique.

CLASSIFICATION DES DYSGÉNÉSIES GONADALES

La seule classification valable nous semble être clinique. L'individualisation du syndrome par Turner fut en effet essentiellement le fruit de l'observation clinique. Cependant l'aspect morphologique peut ne pas être suffisant pour être érigé en syndrome comme le montrent les observations signalées avant Turner (1938) par Funke (1902), Kermauner (1912), Olivet (1923), Shereschevski (1926), Petterson (1927), Schürmann (1927), Ullrich (1930).

La clinique doit être complétée par les examens biologiques, notions apportées dès 1942 par Albright, Varney, avec la découverte de l'hypergonadotrophinurie. Ainsi l' « aplasie ovarienne » constatée souvent par les auteurs précédents peut être considérée primitive et non plus secondaire à une hypothétique insuffisance hypophysaire. Enfin, ce syndrome reçoit depuis 1953 avec Moore, Graham et Barr et depuis 1959 avec Ford une assise génétique importante.

Cependant chaque élément peut subir des variations tres importantes d'un sujet à l'autre, d'où, quelquefois, l'interprétation difficile. La classification clinique nous paraît la plus aisée et surtout offre l'intérêt pratique le plus sûr ; aussi bien nous l'avons choisie.

I. - LE SYNDROME DE TURNER CLASSIQUE

Sa description est aujourd'hui bien connue, nous la rappelons brièvement.

A) Infantilisme hypergonadotrophique

Chez ces sujets, le développement est resté infantile quel que soit l'âge. Ils paraissent anormaux après l'âge pubertaire avec une aménorrhée primaire et une absence de développement des caractères sexuels secondaires. Les voies génitales sont complètes mais infantiles ; la vulve est verticale, les petites lèvres aplasiques ; le développement mammaire est nul, les mamelons décolorés ; les poils pubo-axillaires sont absents.

Les examens hormonaux montrent les frottis vaginaux atrophiques. La biopsie de la muqueuse utérine est blanche. Les taux de folliculine et du prégnandiol sont presque nuls. En

revanche, le taux de F.S.H. est très élevé. La laporotomie et la biopsie éventuelle de la gonade montrent un des aspects que nous avons classés antérieurement. Si, dans la majorité des cas, il existe une aplasie ou une hypoplasie gonadale, n'importe quel aspect peut se rencontrer.

La chromatine sexuelle est « négative » 9 fois sur 10 ; la formule chromosomique en général, mais non obligatoirement, 2A XO.

B) **L'hypotrophie staturale confinant au nanisme**

Ce sujet, de même que les autres altérations osseuses, constitue l'objet de notre travail, aussi bien nous ne ferons que le mentionner ici.

C) **Les dystrophies multiples**

1. — *Morphologiques :*

Le ptérygium colli, constitué d'une palmure cutanée tendue entre les mastoïdes et les acromions, déterminant l'aspect dit de « cou de sphynx », représente pratiquement le maître symptôme. En fait, cette dystrophie est rarement présente. Elle est souvent ébauchée ou réduite, donnant l'impression de cou court.

L'implantation des cheveux est basse.

Le thorax a un aspect particulier, hypersthénique, en bouclier avec distance bi-mamelonnaire augmentée.

Le cubitus valgus est presque toujours noté.

Par ailleurs, un grand nombre de micro-dystrophies peut être relevé. Au niveau de la face : hypertélorisme, épicanthus, lentiginose centro-faciale, palais ogival, chute précoce des dents, implantation basse des oreilles à pavillon malformé. Au niveau des téguments : nævi multiples, cutis laxa. Enfin, laxité articulaire, genu valgum ou plus rarement varum, pied creux, etc., peuvent être rencontrés.

2. — *Viscérales :*

Les malformations cardio-vasculaires sont les plus classiques. Parmi celles-ci, la coarctation aortique est relativement fréquente. Nous devons signaler à ce propos qu'un de nos malades (obs. 9) dont nous avons pu faire l'examen nécropsique, présentait en dehors de tout signe clinique une diminution anatomique du calibre aortique. L'hypertension, en dehors de toute anomalie cardiaque ou rénale, est fréquemment rapportée.

Parmi les autres viscères atteints de dystrophies, il nous faut mentionner les malformations rénales et pyélo-urétérales, de même que quelques anomalies oculaires.

Une statistique parfaite de ces anomalies diverses a été faite en 1959 par Haddad et Wilkins.

II. - LE SYNDROME DE TURNER OLIGO-DYSTROPHIQUE

Ces cas sont en fait plus fréquemment rencontrés que les précédents. Leur diagnostic n'est pas évident du point de vue clinique et leur différenciation d'avec les infantilismes hypophysaires doit être faite. Si le taux de F.S.H., très élevé, permet le diagnostic après l'âge pubertaire, chez l'enfant le diagnostic est difficile. Comme nous le verrons plus loin, les anomalies squelettiques peuvent être d'un appoint diagnostique important. Ces restrictions faites, la description, dystrophies exceptées, est celle du syndrome de Turner vrai.

A) Infantilisme hypergonadotrophique

Le tableau morphologique et biologique est semblable à celui décrit dans la rubrique précédente.

La laparotomie permet de voir un des aspects anatomiques de notre classification. Si l'hypoplasie gonadale est le plus souvent rencontrée, la présence d'ovaires dits « prépubertaires » n'est pas exceptionnelle. L'examen histologique est alors indispensable au diagnostic en l'absence de chromatine sexuelle négative, tout au moins avant l'âge de la puberté. Si, dans le syndrome de Turner vrai, la chromatine de Barr est 9 fois sur 10 présente, ici la proportion est moins importante.

B) Hypotrophie staturale confinant au nanisme

L'insuffisance staturale est aussi nette que dans la forme précédente, mais la morphologie générale est assez particulière. L'allure est beaucoup moins sthénique, le thorax est moins large, l'aspect en bouclier moins net, la différence d'avec l'infantilo-nanisme hypophysaire moins grande.

C) Les dystrophies

Par définition, ces sujets présentent peu de dystrophies. Le ptérygium colli est évidemment absent. Ne sont retrouvées que quelques microdystrophies comme les nævi multiples et quelques anomalies faciales. Seule la radiographie permet de retrouver quelques anomalies morphologiques sur l'importance desquelles nous reviendrons.

III. - LES DYSGÉNÉSIES GONADALES ATYPIQUES

A) Par l'absence d'hypotrophie staturale

1. — L'existence d'une taille normale, ou même exagérée, chez les dysgénésies gonadales vraies a été rapportée dans des cas actuellement assez nombreux.

Dans tous les cas, l'étude anthropométrique montre qu'il y a eunuchoïdisme morphologique. Nous reviendrons sur la signification et l'importance de cet aspect squelettique.

2. — Ces sujets présentent en général un impubérisme avec aménorrhée primaire et non développement des caractères sexuels secondaires, quel que soit leur âge, passé la puberté. Cependant il importe de signaler quelques variations à ce tableau. Parfois, un certain degré de développement pubertaire existe, avec présence de quelques poils pubo-axillaires et glandes mammaires palpables. Quelques écoulements menstruels peuvent même s'être produits.

L'examen laparoscopique permet de comprendre ces faits. Dans les formes complètes, à l'exception de l'hypotrophie staturale, on retrouve l'aplasie ou l'hypoplasie gonadale. Mais d'autres fois la présence d'ovaires hypotrophiques, bien qu'avec lignée germinative inactive, peut très bien expliquer le discret développement des caractères sexuels secondaires.

Si l'hypergonadotrophinurie existe en général, les formes limites d'hypotrophie ovarienne mineure peuvent présenter un taux de F.S.H. à la limite de la normale. Quant à la chromatine sexuelle, elle est positive de type « féminin ». Quelques observations cependant (Decourt, Grumbach) de type négatif ou « mâle » ont été publiées. Nous ne connaissons qu'une observation de Beck, Berthaux et Vignalou (communication personnelle) où la formule chromosomique ait été établie, elle était du type XX.

3. — Ces sujets sont en général oligo-dystrophiques.

B) Par l'existence de signes d'hyperandrogénie

1. — *Le syndrome de Greenblatt, Philipp, Vague :*

Dans cette forme, les signes d'hyperandrogénie sont discrets, limités à la présence de poils pubo-axillaires, pouvant même donner quelquefois une discrète hypertrichose, ainsi qu'à une hyperclitoridie. Par ailleurs, il y a aménorrhée primaire et impubérisme, si l'on excepte la pilosité ; en effet, aplasie des

glandes mammaires, vulves et organes génitaux infantiles. La taille est en général normale ou exagérée avec eunuchoïdisme morphologique mais l'hypotrophie staturale, type Turner oligodystrophique, peut se rencontrer quoique plus rarement.

La laparotomie montre des ovaires rudimentaires ou hypotrophiques avec tissu ovarien identifiable. Mais, au sein du stroma ovarien, on retrouve des cellules épithélioïdes, type Berger, ou bien des cellules de Leydig. Ces deux formations sont sans doute responsables de l'hyperandrogénie.

La chromatine sexuelle dans cette forme est en général positive du type « féminin ». Quant aux anomalies, ces malades ne présentent que des dystrophies mineures.

2. — *Les formes de Gordan et Grumbach :*

Les signes de virilisation sont ici plus importants, tout au moins en ce qui concerne le développement du tubercule génital. Contrairement à la forme précédente, ces sujets présentent une hypotrophie staturale et la chromatine sexuelle est négative.

La laparotomie montre des gonades hypoplasiques, dont l'histologie précise qu'elles sont constituées d'un stroma ovarien avec inclusion de cellules de Leydig et quelquefois tubes séminifères immatures.

C) Par l'existence de quelques cycles menstruels spontanés

Des observations de dysgénésies gonadales avec cycles menstruels ont été rapportées.

Mais il faut distinguer : l'existence d'un ou quelques écoulements menstruels et la possibilité de cycles menstruels survenant régulièrement durant plusieurs années. En effet, dans le premier cas, le développement des caractères sexuels secondaires est en général nul ou très faible et le tableau du syndrome peu troublé. Dans le deuxième cas, il n'en est plus de même ; il n'existe plus d'infantilisme, les seins sont normaux de même que l'appareil génital. Dans une publication de Bahner F., une de ses malades a présenté une grossesse d'où est issu un enfant normal. Ces constatations sont troublantes et l'on aurait peine à accepter nosologiquement certains de ces cas dans le cadre des dysgénésies gonadales, s'il n'existait des arguments solides. On retrouve en effet, dans ce cas, une hypotrophie staturale, les dystrophies majeures dont un ptérygium colli et enfin une chromatine sexuelle « négative ». Dans l'observation de Bahner, la formule chromosomique était de type 2A XO, ce qui permet de différencier cette dysgénésie gonadale du status Bonnevie-Ullrich pur.

Nous avons vu plus haut comment il fallait interpréter ce fait, à vrai dire exceptionnel. Quelques follicules primordiaux encore présents dans une gonade anormale peuvent évoluer vers la maturation, déterminer une imprégnation hormonale et éventuellement une menstruation.

Nous conviendrons, en terminant ce chapitre des formes atypiques qui demeurent rares, de se montrer particulièrement exigeant sur les critères diagnostiques.

L'aménorrhée primaire, l'hypotrophie staturale et les dystrophies représentent toujours les trois grands signes de la triade turnérienne.

LES 15 OBSERVATIONS
DE DYSGÉNÉSIES GONADALES
qui sont à la base de ce travail

OBSERVATION N° 1.

Bon... - F.H. 4317. - Age : 45 ans. Poids : 55 kg. Taille : 147 cm. Envergure : 152 cm ; distance pubis - sol : 75 cm.

F.S.H. : 60 us.

Chromatine sexuelle : 38 %, positive.

Laparotomie : organes génitaux infantiles ; les ovaires ont la taille d'une dragée, une paroie nacrée et épaissie.

Histologie : on retrouve une trame fibrillaire caractéristique d'un stroma ovarien. A la périphérie, le revêtement cubique unistratifié de l'épithélium germinatif demeure identifiable sur certains champs. Il n'existe aucune formation germinale mâture et un seul follicule primordial a été observé au niveau de l'ovaire droit.

Examen radiologique du squelette.

Os longs :

— Cartilages de conjugaison. Soudure complète.
— Structure osseuse. Ostéoporose importante, de type ostéo-atrophique trabéculaire, nette à tous les niveaux et surtout au niveau des mains, des pieds et des épiphyses.
— Anomalies morphologiques : les genoux sont normaux. Absence d'anomalie tibiale supérieure. Brachymesophalangie du 5e doigt à droite.

Rachis :

— Statique. Scoliose dorsale gauche. Hyperlordose lombaire à type de renversement postérieur.
— Structure osseuse. Ostéoporose majeure avec empreinte discale et diminution de hauteur des corps vertébraux. Discarthrose antérieure dorsale.
— Anomalies : absence.

Bassin :

— Dimensions normales.
— Cols fémoraux normaux.

Crâne :

— Forme et dimensions normales.
— Structure normale.
— Selle turcique normale.

OBSERVATION N° 2.

Tru... - F.H. 1568. - Age : 34 ans. Poids : 54 kg. Taille : 139 cm. Envergure : 140 cm ; distance pubis - sol : 65 cm.

F.S.H. : 75 us.

Chromatine sexuelle : négative, 7 %.

Laparotomie : les organes génitaux sont infantiles ; les ovaires présents mais rudimentaires.

Histologie : 0.

Examen radiologique du squelette.

Os longs :

— Cartilages de conjugaison. Soudure complète, la synchodrose de l'extrémité supérieure du tibia est cependant visible.
— Structure osseuse. Ostéoporose modérée, cependant elle est nette au niveau des extrémités.

— Anomalies morphologiques :

Mains courtes dues à une brachy-métacarpie globale et bilatérale.

Le signe du 4e métacarpien est cependant positif à gauche.

Déformation de Madelung typique bilatérale. En effet, de chaque côté, on retrouve les lésions suivantes : radius curvus très important, sub-luxation postérieure de la tête cubitale sans raccourcissement, inclinaison très importante des faces articulaires du radius en direction du cubitus, les os du carpe de la rangée supérieure s'enfoncent en coin entre le radius et le cubitus. L'axe longitudinal passant par le radius, le carpe, les métacarpiens, forme un angle ouvert en arrière.

Présence de l'anomalie tibiale supérieure. La description est analogue à celle des cas typiques. En effet, élargissement de l'extrémité supérieure du tibia avec saillie latérale interne en forme de promontoire, du bloc épiphyso-métaphysaire. La synchondrose, encore visible, montre bien la participation de l'épiphyse et de la métaphyse dans cette déformation. L'angle inféro-interne métaphysaire est ici prolongé par une exostose ostéogénique volumineuse tant à droite qu'à gauche. Présence d'un tibia *varum* surtout net à gauche mais sans *genu varum*. Par ailleurs, l'inclinaison du plateau tibial interne est présente, de même que l'asymétrie des condyles fémoraux.

Rachis :

— Statique. Scoliose à deux courbures : dorsale droite et lombaire gauche. Cyphose dorsale supérieure, accompagnée d'une arthrose vertébrale antérieure D8, D9.
— Structure osseuse. Ostéoporose évidente.
— Anomalies :
. Apophyses transverses C7 volumineuses.
. Anomalie transitionnelle de la charnière lombo-sacrée avec hémisacralisation droite de L5.
. Séquelles d'épiphysite vertébrale en D2, D3, D4.

Bassin :

— Diamètres de type masculin.
— Cols fémoraux courts et massifs.

Crâne :

— Forme et dimensions normales.
— Structure osseuse normale, en dehors d'un épaississement cortical important.
— Selle turcique fermée avec clinoïdes postérieures volumineuses.
— Anomalies : sinus frontaux très volumineux.
hyperostose frontale interne.

Face :

— Hypoplasie du maxillaire inférieur.

OBSERVATION N° 3.

Dess... - F.H. 4977. - Age : 26 ans. Poids : 43 kg. Taille : 143 cm. Envergure : 142 cm ; distance pubis - sol : 73 cm.

F.S.H. : 50 us.

Chromatine sexuelle : positive, 60 %.

Laparotomie : Organes génitaux internes hypoplasiques (utérus ayant le volume d'une noix). Hypotrophie gonadale extrême du type vermiculaire.

Histologie : Tissu ovarien identifiable se limitant à un stroma très richement fibrillaire ; aucune formation folliculaire n'est visible. Ces formations sont en agénésie totale. Dans le plan para-ovarien, on trouve un petit îlot de cellules de type BERGER, mais non en hyperplasie.

Examen radiologique du squelette.

Os longs :

— Cartilages de conjugaison. Soudure complète.
— Structure osseuse : elle est très perturbée. Ostéoporose avec corticale amincie et trabéculation du type ostéoatrophique. Cette ostéoporose présente au niveau des diaphyses, est maximum aux épiphyses et au niveau du carpe.
— Anomalies morphologiques. Absence d'anomalie tibiale supérieure. Présence du signe du 4e métacarpien, positif à gauche.

Rachis :

— Statique. Cyphose dorsale discrète avec ostéophytose antérieure en D8 - D9. Scoliose à triple courbure : cervicale gauche, dorsale droite, lombaire gauche, avec rotation des corps vertébraux.
— Structure osseuse. Ostéoporose diffuse, mais sans tassement ni déformation des corps vertébraux.
— Anomalies : absence.

Bassin :

— Dimensions de type féminin.
— Cols fémoraux normaux.

Crâne :

— Forme et dimensions : normales
— Structure : transparence accrue.
— Selle turcique petite, fermée, avec des clinoïdes postérieures saillantes et de transparence accrue.
— Anomalies : hyperostose frontale interne ainsi que quelques impressions digitiformes.

OBSERVATION N° 4.

Gior... (malade du Professeur SERMENT). Age : 24 ans. Poids : 42 kg. Taille : 138 cm. Envergure : 141 cm ; distance pubis - sol : 66 cm.

F.S.H. : 50 us.

Chromatine sexuelle : négative.

Laparotomie : appareil génital atrophique avec absence d'ovaires, représentés par deux cordons fibreux.

Histologie : lame conjonctivo-vasculaire banale. En quelques points du revêtement mésothélial, l'aspect cellulaire de la trame rappelle la charpente du tissu ovarien. Par ailleurs, absence de cellule de BERGER.

Examen radiologique du squelette.

Os longs :

— Cartilages de conjugaison. Soudure complète.
— Structure osseuse normale en dehors de traits scalariformes.
— Anomalies morphologiques : présence d'un radius curvus bilatéral. Les métacarpiens sont tous courts, tant à droite qu'à gauche. Cependant, le signe du 4e métacarpien est positif. Brièveté des métatarsiens et des phalanges des 3e et 4e orteils. Absence de l'anomalie tibiale supérieure, mais ces extrémités sont massives et élargies surtout à droite. La métaphyse des 2 péronés apparaît saillante mais sans exostose vraie.

Rachis :

— Statique. Scoliose dorso-lombaire droite.
— Structure osseuse normale.
— Anomalies : absentes, en dehors d'apophyses transverses de C 7 volumineuses.

Bassin :

— Diamètres normaux.
— Cols fémoraux trapus.

Crâne :

— Forme et dimensions normales.
— Structure osseuse normale.
— Selle turcique de volume normal, mais les clinoïdes postérieures sont un peu volumineuses.
— Ebauche d'hyperostose frontale interne.

OBSERVATION N° 5.

Pou... (malade du Professeur SERMENT). Age : 24 ans. Poids : 45 kg. Taille : 136 cm. Envergure : 140 cm ; distance pubis - sol : 70 cm.

F.S.H. : ?

Chromatine sexuelle : négative.

Laparotomie : organes génitaux infantiles ; les ovaires présents mesurent 1 cm de long sur 0,5 cm de large, leur coloration est blanche, aucun follicule n'est apparent.

Histologie : les résultats des deux biopsies sont identiques. On note un léger épaisissement des plans corticaux. Présence de quelques follicules primordiaux et d'un follicule en voie de maturation sur une des préparations histologiques, mais absence de formation progestative.

Examen radiologique du squelette.

Os longs :

— Cartilages de conjugaison : la soudure est pratiquement complète, seuls persistent les points complémentaires de la crête iliaque ; les synchondroses tibio-péronnières supérieures et radiales inférieures sont visibles.
— Structure de l'os : ostéoporose très nette, généralisée, mais avec un maximum épiphysaire.
— Anomalies morphologiques : au niveau des mains, présence du signe du 4e métacarpien « limite » à gauche. Présence de l'anomalie tibiale supérieure : on note l'élargissement de l'extrémité supérieure du tibia avec projection interne exagérée des blocs épiphyso-métaphysaires. Le plateau tibial interne est condensé mais ne présente pas d'obliquité exagérée ; en revanche, l'asymétrie des condyles fémoraux existe. A noter la situation anormalement haute de la tête péronnière, atteignant presque le plateau tibial externe. La synchondrose visible est curviligne, convexe vers le haut. Absence de tibia varum.

Rachis :

— Statique. Scoliose à courbures à peu près compensées mais à convexité dorsale droite assez importante et rotation des corps vertébraux sur l'axe vertical.
— Structure osseuse. L'ostéoporose est particulièrement évidente, avec ostéoatrophie trabéculaire et accentuation particulièrement nette des contours vertébraux.
— Anomalies morphologiques. Il existe au niveau de D5 et D6 un discret aspect cunéiforme, avec tassement du corps vertébral plus net en avant qu'en arrière. Plusieurs corps vertébraux présentent une ébauche d'aspect en diabolo tout à fait anormal à cet âge ; les plateaux vertébraux sont quelquefois irréguliers et feuilletés, et montrent des points complémentaires épiphysaires anormaux et mal soudés. L'ensemble de ces déformations semblent avoir deux causes : une épiphysite antérieure et la structure osseuse ostéoporotique.

Bassin :

— Les dimensions sont normales, de type féminin. Les cols fémoraux un peu courts.
— La structure osseuse est ostéoporotique et le sacrum présente une anomalie morphologique importante avec dysgénésie des trois dernières pièces sacrées.

Crâne :

— Forme et dimensions normales.
— Structure osseuse normale.
— Selle turcique petite, fermée, avec saillie des clinoïdes postérieures.

OBSERVATION N° 6.

San... - F.H. 5499. - Age : 23 ans. Poids : 48 kg. Taille : 137 cm. Envergure : 140 cm ; distance pubis - sol : 68 cm.

F.S.H. : 70 us.

Chromatine sexuelle : négative, 0 %.

Laparotomie : organes génitaux infantiles (utérus de 1 cm environ). Les gonades sont représentées par deux cordonnets blanchâtres, aplatis et minces, de 2 mm de large sur 1 cm de long.

Histologie : les ovaires sont reconnaissables à leur stroma fasciculé bordé par l'épithélium ovarien. Ce stroma est réduit à une bande de faible épaisseur, dans laquelle les follicules sont absents. Il n'existe, d'ailleurs, aucun follicule primordial ; quelques cellules isolées, volumineuses, du type Berger, sont retrouvées dans le stroma.

Examen radiologique du squelette.

Os longs :

— Cartilages de conjugaison. Soudure à tous les niveaux, excepté au niveau de la crête iliaque.
— Structure osseuse. Ostéoporose avec ostéo-atrophie trabéculaire au niveau des épiphyses et du carpe.
— Anomalies morphologiques :
. Déformation modelante radio-cubitale.
. Signe du 4e métacarpien « limite » des deux côtés.
. Hypertrophie de la tubérosité bicitale du radius qui est soufflée.
. Présence de l'anomalie tibiale supérieure. Elle est typique et bilatérale. Elargissement de l'extrémité supérieure, avec proéminence interne du bloc épiphyso-métaphysaire. L'angle inféro-interne de ce bloc est pointu à droite, déformé par une exostose arrondie à gauche. Il n'y a pas d'obliquité du plateau tibial interne, de même l'asymétrie des condyles fémoraux est minime. Signalons la position anormalement haute de la tête du péroné droit.

Rachis :

— Statique. Scoliose à double courbure : dorsale gauche, lombaire droite.
— Structure osseuse. Ostéoporose importante.
— Anomalies :
. Apophyses transverses de C 7 costiformes.
. Séquelles évidentes d'épiphysite vertébrale, avec plateaux feuilletés, irréguliers, hernies rétro-marginales, notamment au niveau de D4, D5, D6, D7, et tassement vertébral de D8 - D9.

Bassin :

— Dimensions de type masculin.
— Cols fémoraux courts.

Crâne :

— Forme et dimensions normales.

— Structure osseuse normale.
— Selle turcique petite, fermée, avec clinoïdes postérieures volumineuses.

OBSERVATION N° 7.

Lau... - F.H. 7251. - Age : 22 ans. Poids : 72 kg. Taille : 172 cm. Envergure : 177 cm ; distance pubis - sol : 92 cm.

F.S.H. : 10 us.

Chromatine sexuelle : positive, 40 %.

Laparotomie : Organes génitaux internes présents, mais infantiles. Ovaires petits, plats, blancs, sans follicule visible.

Histologie : Stroma ovarien normal. Follicules très peu nombreux, mais présents, certains ayant aboutis à la formation de cavités folliculaires. Absence de formation mâture et de formation progestative.

Examen radiologique du squelette.

Os longs :

— Cartilage de conjugaison. Absence de soudure de l'extrémité supérieure de l'humérus, de l'extrémité inférieure radio-cubitale, des extrémités proximales des phalanges.
Synchondrose encore visible au niveau des extrémités inférieures tibio-péronnières.
Age osseux : 16 ans environ.
— Structure. Ostéoporose d'intensité moyenne, bien mise en évidence au niveau des épiphyses.
— Anomalies morphologiques :
. Signe du 4e métacarpien positif à droite.
. Brièveté du 4e métatarsien et brachymesophalangie des 2e et 3e orteils gauche et droit.
. Absence d'anomalie tibiale supérieure.

Rachis :

— Statique. Scoliose dorsale droite. Cyphose dorsale.
— Structure osseuse. Ostéoporose accompagnée d'empreinte discale et d'une discarthrose antérieure discrète.
Aspect feuilleté des corps vertébraux mais sans aspect d'épiphysite vraie.
— Anomalies. Apophyses transverses de C 7 volumineuses.

Bassin :

— Dimensions normales.
— Crêtes iliaques non soudées.

Crâne :

— Forme et dimensions normales.
— Selle turcique normale.
— Discrète hyperostose frontale interne.

OBSERVATION N° 8.

Pel... - F.H. 3836. - Age : 21 ans. Poids : 38 kg. Taille : 143 cm. Envergure : 143 cm. ; distance pubis - sol : 64 cm.

F.S.H. : 50 us.

Chromatine sexuelle : négative, 6 %.

Laparoscopie : Il existe un petit utérus de la taille d'une noisette, d'où partent de chaque côté deux filaments très grêles, qui sont le ligament rond et la trompe. L'extrémité de la trompe est légèrement augmentée de volume, déterminant un ébauche du pavillon. Il a été impossible de voir une ébauche de gonade ; il y a : soit aplasie totale, soit aplasie relative non identifiable.

Histologie : 0.

Examen radiologique du squelette.

— Cartilages de conjugaison. Synchondroses encore visibles au niveau des extrémités supérieures humérales, tibiales.
Absence de soudure au niveau des extremités inférieures radio-cubitales.
Age osseux : 19 ans environ.
Les radiographies, pratiquées en 1956, lorsque la malade était âgée de 17 ans, montraient un âge osseux de 15 ans, donc avec un retard de maturation de deux ans également.
— Structure osseuse. Ostéoporose très importante, du type ostéo-atrophique généralisée et extrêmement nette au niveau des épiphyses, du carpe et de la main.
— Anomalies morphologiques :
. Présence de l'anomalie tibiale supérieure. Celle-ci n'est pas symétrique, à peine ébauchée ou peut-être absente à gauche. Mais à droite, on retrouve l'élargissement de l'extrémité supérieure avec proéminence interne du bloc épiphyso métaphysaire. L'angle inféro-interne de ce bloc ébauche une exostose. L'obliquité des plateaux tibiaux internes est moins nette, de même que l'asymétrie des condyles fémoraux.
. Dans cette observation, on note quelques exostoses de localisations suivantes : sur le bord interne de la métaphyse supérieure du péroné gauche, exostose pointue mesurant 2 cm environ ; sur les bords internes des tibias droit et gauche, au niveau du tiers supérieur diaphysaire.
. Radius curvus bilatéral.
. Signe du 4e métacarpien « limite » des deux côtés.

Rachis :

— Statique. Scoliose dorsale gauche.
— Structure osseuse. Ostéoporose importante.
— Anomalies :
. Orientation anormale vers le haut de l'apophyse épineuse de C 6.
. Absence d'épiphysite vertébrale vraie.

Bassin :

— Dimensions de type masculin.
— Cols fémoraux courts.

Crâne :

— Forme et dimensions normales.
— Structure : transparence accrue.
— Selle turcique petite, fermée, avec apophyses clinoïdes postérieures proéminentes.
— Hyperostose frontale interne discrète.

OBSERVATION N° 9.

Mull... - F.H. 6202. - Age : 21 ans. Poids : 34 kg. Taille : 136 cm. Envergure : 140 cm ; distance pubis - sol : 69 cm.

F.S.H. : 160 us.

Chromatine sexuelle : négative, 0 %.

Laparotomie : Hypotrophie utérine et tubaire.

Les gonades sont remplacées par un minuscule fragment de tissu d'aspect fibreux, sans formation de bandelette.

Histologie : Aucune structure ovarienne différenciée n'est retrouvée. On est en présence d'un stroma fibrohyalin peu cellulaire. Absence de toute formation de type sympathicotrope. Le seul élément qui permette de reconnaitre le siège du prélèvement est représenté par la présence en quelques points d'un épithélium germinatif formant quelques saillies papillaires.

Examen radiologique du squelette.

Os longs :

— Cartilages de conjugaison. Absence de soudure des épiphyses inférieures radio-cubitales. Synchondrose visible encore au niveau des extrémités supérieures humérales, des extrémités inférieures du fémur, des extrémités supérieures et inférieures tibio-péronnières.
Age osseux : 19 ans environ.

— Structure osseuse. Il existe une ostéoporose très nette, avec corticale amincie et ostéo-atrophie trabéculaire. Cette transparence osseuse, bien que diffuse dans tous les os longs, est maximum au niveau des épiphyses et du carpe, ainsi qu'au niveau de la main ; il n'existe pas de formations kystiques ni géodiques comme cela a été signalé.

— Anomalies morphologiques :

. Déformation en S allongé des deux humérus.
. Bloc congénital de la 2e rangée du carpe droit et gauche.
. Présence du signe du 4e métacarpien, positif à droite, « limite » à gauche.
. Présence de l'anomalie tibiale supérieure. Elargissement de l'extrémité supérieure du tibia due essentiellement à la saillie latérale interne du bloc épiphyso-métaphysaire. Celui-ci domine, comme un promontoire, la diaphyse, alors que, normalement, la jonction diaphyso-métaphysaire réalise une courbe harmonieuse. Absence de tibia varum à droite, très discret à gauche. L'angle inféro-interne de la métaphyse proéminente présente un spicule de 2 mm environ, en forme de virgule, analogue à une extostose minime. Le plateau tibial interne n'est plus horizontal mais incurvé.
. A côté de ces modifications tibiales, il faut noter l'asymétrie exagérée des deux condyles fémoraux. Le condyle interne descend plus bas que normalement ; son contour est bien arrondi, alors que le condyle externe est aplati et plus haut situé qu'à l'état normal.

Rachis :

— Statique. Scoliose à deux courbures : dorsale droite et lombaire gauche, avec rotation des corps vertébraux. Cyphose dorsale importante. Hyperlordose lombaire à type de renversement postérieur.

— Structure osseuse. Ostéoporose diffuse du type ostéo-atrophique.

— Anomalies :

. Apophyse costiforme bilatérale de C 7.
. Spina bifida de L 5.
. Ostéo-chondrite dorsale très importante, comportant tous les aspects radiologiques classiques : plateaux vertébraux feuilletés et irréguliers, hernies rétro-marginales antérieures et postérieures, vertèbres cunéiformes, etc.

Bassin :

— Dimensions de type masculin.

— Cols fémoraux courts des deux côtés.

— Cintre cervico-obturateur gauche tendant à se rompre, réalisant une malformation sub-luxante.

— L'interligne sacro-iliaque est difficile à individualiser tant du côté droit que du côté gauche.

Crâne :

— Forme et dimensions normales.

— Structure : transparence accrue.

— Selle turcique petite, fermée ; les clinoïdes postérieures sont volumineuses, irrégulières et de transparence accrue.

— Ebauche d'hyperostose frontale interne.

OBSERVATION N° 10.

Thi... - F.H. 4457. - Age : 19 ans. Poids : 45 kg. Taille : 145 cm. Envergure : 140 cm ; distance pubis - sol : 71 cm.

F.S.H. : 200 us.

Chromatine sexuelle : négative, 6 %.

Laparotomie : Appareil génital infantile, avec utérus hypotrophique et deux ébauches de trompes. Les gonades sont représentées par deux petites formations extrêmement réduites.

Histologie : Les deux fragments ont une structure identique ; ils sont représentés par une lame finement fibrillaire, présentant les caractères d'un stroma ovarien. Aucune formation gonadale de type folliculaire n'est identifiable. On constate, par contre, des formations lobulées compactes, constituées par des cellules à cytoplasme clair, parfois ponctué de fines granulations pigmentaires ; le noyau, régulièrement arrondi, a une disposition centrale. De fins capillaires se situent dans les plans intercellulaires.

En conclusion, à côté de l'agénésie gonadale, se situe une hyperplasie de cellules de type « intersticiel ».

Examen radiologique du squelette.

Os longs :

— Cartilages de conjugaison. Discret retard de la soudure en fonction de l'âge ; en particulier, présence des cartilages dia-épiphysaires de l'ex-supérieure de l'humérus et des extrémités inférieures radio-cubitales ; synchondrose visible aux extrémités proximales des phalanges. Age osseux : 18 ans.

— Structure osseuse. Ostéoporose évidente, surtout nette aux extrémités et au niveau du carpe.

— Anomalies morphologiques :

. Au niveau de l'humerus, le condyle et l'épicondyle droits sont volumineux, déformés, mais sans dislocation de l'articulation du coude.

. Absence du « signe » du 4e métacarpien.

. Présence de l'anomalie tibiale supérieure. Celle-ci est moins nette que dans certaines observations, mais incontestable. Le bloc épiphyso-métaphysaire paraît moins saillant dans sa portion interne parce que la portion externe elle-même est aussi hypertrophiée. Par ailleurs, le plateau tibial interne est nettement incliné et excavé ; l'asymétrie des condyles fémoraux manifestement exagérée. Il n'y a pas de tibia varum.

Rachis :

— Statique. Scoliose dorsale droite. Cyphose et hyperlordose discrètes.

— Structure osseuse. Ostéoporose évidente.

— Anomalies : Apophyses costiformes de C 7.
Spina bifida de S 1.
Epiphysite dorsale.

Bassin :

— Dimensions de type masculin.

— Cols fémoraux courts.

— Déviation et latéralisation gauche de la colonne coccygienne.

Crâne :

— Forme et dimensions normales.

— Structure : transparence accrue.

— Selle turcique petite, presque totalement fermée, à clinoïdes postérieures saillantes.

OBSERVATION N° 11.

Tra... - F.H. 7499. - Age : 18 ans. Poids : 33 kg. Taille : 135 cm. Envergure : 134 cm ; distance pubis - sol : 63 cm.

F.S.H. : 160 us.

Chromatine sexuelle : négative, 7 %.

Laparotomie : Organes génitaux internes très hypoplasiques (utérus fœtal). Les gonades sont représentées, à leur place, par un cordon fibreux filiforme de 3 mm de long sur 1 mm de large et d'épaisseur.

Histologie : Le prélèvement portant sur la zone gonadale se compose exclusivement d'une lame conjonctive dense englobant de rares vésicules adipeuses et des vaisseaux ; on ne constate aucune différenciation tissulaire ni dans le sens de la charpente ni des follicules constituant l'ovaire.

Examen radiologique du squelette.

Os longs :

— Cartilages de conjugaison. Point épiphysaire acromial non soudé, de même que les extrémités supérieures de l'humérus, les extrémités inférieures radio-cubitales, les extrémités proximales des phalanges (1re et 2e) des mains, les extrémités supérieures et inférieures tibio-péronnières.
— Age osseux : 16 ans.
— Structure osseuse. Ostéoporose avec ostéo-atrophie trabéculaire.
— Anomalies morphologiques :
. Présence de l'anomalie tibiale supérieure. Elle est typique et bilatérale. On note l'aspect proéminent interne du bloc épiphyso-métaphysaire divisé par la synchondrose. A gauche, l'angle inféro-interne du bloc est pointu, alors qu'à droite il est arrondi ; cette différence semble due au discret retard de soudure du cartilage du côté droit par rapport au côté gauche. Les plateaux tibiaux internes sont obliques ; l'asymétrie des condyles fémoraux est nette. Il faut noter, de plus, une exostose minime sur le bord interne du tiers supérieur diaphysaire droit.
. Par ailleurs, absence de *tibia varum*. Au contraire, *genu valgum* cliniquement évident.
. Signe du 4e métacarpien nettement positif des deux côtés.
. Brachymesophalangie des 5es doigts droit et gauche.

Rachis :

— Statique. Scoliose à double courbure dorsale droite, lombaire gauche.
— Structure osseuse : ostéoporose évidente.
— Anomalies : Epiphysite vertébrale dorsale discrète, avec plateaux irréguliers et feuilletés, aspect cunéiforme de D3, D6.

Bassin :

— Dimensions - diamètres de type masculin.
— Cols fémoraux courts.

Crâne :

— Forme et dimensions normales.
— Structure osseuse normale.
— Selle turcique très petite, fermée, avec pont osseux inter-clinoïdien.

OBSERVATION N° 12.

Fau... - F.H. 6274. - Age : 17 ans. Poids : 63 kg. Taille : 158 cm.

F.S.H. : 160 us.

Chromatine sexuelle : positive, 65 %.

Laparotomie : Organes génitaux internes aplasiques (utérus de nouveau-né). Les ovaires sont hypotrophiques mais présents.

Histologie : Les deux prélèvements montrent un aspect identique. Il existe un épaississement hyalin de la corticale. En profondeur, quelques follicules primordiaux sont retrouvés ; sur un des prélèvements, il existe une formation kystique. Mais absence de toute formation germinale évolutive.

Examen radiologique du squelette.

Os longs :

— Cartilages de conjugaison. Absence de soudure de l'extrémité supérieure de l'humérus, de l'épicondyle, de la tête radiale, des extrémités inférieures radio-cubitales, des extrémités distales métacarpiennes et proximales des phalanges, de l'extrémité inférieure du fémur, des extrémités péronières. Age osseux : 15 ans environ.
— Structure osseuse. Ostéoporose discrète, mais cependant nette au niveau des épiphyses.
— Anomalies morphologiques :
. Absence de l'anomalie tibiale supérieure.
. Signe du 4e métacarpien : positif à gauche, « limite » à droite.

Rachis :

— Statique. Scoliose discrète à deux courbures : dorsale droite et lombaire gauche. Cyphose et hyperlordose discrètes.
— Structure osseuse. Transparence nettement accrue.
— Anomalies :
. *Spina bifida* de L 5.
. Epiphysite dorsale avec plateaux feuilletés et irréguliers, aspects cunéiformes et hernies rétromarginales.

Bassin :

— Diamètre de type masculin.
— Cols fémoraux normaux.

Crâne :

— Forme et dimensions normales.
— Structure osseuse : transparence accrue.
— Selle turcique petite, fermée, à apophyses clinoïdes postérieures saillantes.
— Anomalie : hyperostose frontale interne discrète.

OBSERVATION N° 13.

Sakel... (malade du Professeur Giraud). Age : 15 ans 1/2. Poids : 34 kg. Taille : 136 cm. Envergure : 139 cm ; distance pubis - sol : 69 cm.

F.S.H. : 240 us.

Chromatine sexuelle : 80 %, positive.

Laparotomie : Appareil génital infantile. Les ovaires sont réduits à une bandalette blanchâtre de 2 cm de long sur 3 mm de large.

Histologie : Les deux prélèvements ont une structure identique. Ils montrent une trame riche en cellules fusiformes de type ovarien. En périphérie, on voit par place un liséré cellulaire ayant les caractères d'un épithélium germinal normal mais on ne note aucun follicule primordial.

Examen radiologique du squelette.

Os longs :

— Cartilages de conjugaison. Absence de soudure de l'extrémité supérieure de l'humérus, de l'épitrochlée, du point complémentaire olécranien, des extrémités inférieures radio-cubitales, des épiphyses distales des

métacarpes et proximales des phalanges. Au niveau des membres inférieurs, absence de soudure de la tête fémorale, du trochanter, des extrémités inférieures des fémurs, des extrémités supérieures et inférieures tibio-péronières, des extrémités proximales des phalanges des orteils. Age osseux : 13 ans environ.

— Structure osseuse. Ostéoporose discrète, surtout évidente au niveau des extrémités et du carpe.

— Anomalies morphologiques. Absence du signe du 4e métacarpien. Cubitus recurvatus bilatéral. Brièveté du 4e métatarsien gauche. Présence de l'anomalie tibiale supérieure. Elargissement de l'extrémité supérieure du tibia, surtout due à la proéminence interne du bloc épiphyso-métaphysaire. La proéminence est plus nette à gauche qu'à droite. On ne note pas d'exostose. Les plateaux tibiaux internes ne sont pas très inclinés, mais l'asymétrie des condyles fémoraux est nette avec, surtout, l'aplatissement du condyle externe ; il existe un très discret *tibia varum*.

Rachis :

— Absence de trouble de la statique.

— Structure osseuse. On note une discrète ostéoporose.

— Anomalies morphologiques. Aspect irrégulier et feuilleté des plateaux vertébraux au niveau du rachis dorsal. Discret aspect cunéiforme de D5 et D7. Cet aspect est en faveur d'une ostéochondrite.

Bassin :

— Dimensions normales.

— Cols fémoraux un peu courts.

— Anomalies. *Spina bifida* de S 1.

Crâne :

— Forme et dimensions normales.

— Selle turcique petite ; les clinoïdes postérieures ne sont pas volumineuses. Existence de quelques impressions digitiformes.

OBSERVATION N° 14.

Guio... (malade du Professeur Serment). Age : 15 ans. Poids : 32 kg. Taille : 131 cm. Envergure : 135 cm ; distance pubis - sol : 67 cm.

F.S.H. : 140 us.

Chromatine sexuelle : 3 %, négative.

Laparotomie : appareil génital infantile. Les gonades sont représentées de chaque côté par un petit ruban blanchâtre.

Histologie : on reconnaît en surface des lambeaux d'épithélium germinatif. Il existe au-dessous une très mince couche de cellules fusiformes ressemblant au cortex ovarien, mais ce tissu n'englobe aucune formation folliculaire. On rencontre quelques cavités arrondies ou à contours plissés, tapissées par un épithélium assez haut ; il peut s'agir de débris mulléricns, mais la morphologie de certains évoque aussi celle d'un testicule embryonnaire. En profondeur, existence de nappes très étendues de cellules de Berger groupées autour de vaisseaux et parfois de fibres nerveuses.

Examen radiologique du squelette.

Os longs :

— Cartilages de conjugaison. Absence de soudure de l'extrémité supérieure de l'humérus, du point complémentaire olécranien, des extrémités infé-

rieures radio-cubitales, des extrémités distales des métacarpes et proximales des phalanges, des extrémités supérieures et inférieures du fémur, du tibia et du péroné. Age osseux : 13 ans.

— Structure osseuse : ostéoporose très nette ; les trabéculations sont très apparentes, notamment au niveau des épiphyses.

— Anomalies morphologiques. Brachymésophalangie des 5es doigts droit et gauche. Présence de l'anomalie tibiale supérieure. Elargissement très net de l'extrémité supérieure du tibia. Projection interne de l'épiphyse et de la métaphyse ; l'aspect de « bloc » est moins net du fait de l'entière persistance du cartilage de conjugaison. Les plateaux tibiaux sont inclinés et les condyles fémoraux symétriques.

Rachis :

— Statique. Discrète scoliose lombaire gauche.

— Structure ostéoporotique discrète.

— Anomalies :

. Anomalie transitionnelle de la charnière lombo-sacrée, avec hémisacralisation gauche.

. Plateaux vertébraux feuilletés et irréguliers ; petite hernie rétromarginale antérieure de D5 - D6. Cet aspect évoque une ostéochondrite dorsale.

Bassin : Examens radiologiques non pratiqués.

Crâne : Idem.

OBSERVATION N° 15.

Cha... - F.H. 7575. - Age : 14 ans. Poids : 39 kg. Taille : 127 cm. Envergure : 123 cm. ; distance pubis - sol : 61 cm.

F.S.H. : ?

Chromatine sexuelle : négative, 0 %.

Ni laparoscopie, ni examen histologique. En effet, cette malade présente depuis l'âge de 12 ans des cycles menstruels normaux, survenant tous les 28 jours. Les caractères sexuels secondaires sont présents. Cependant, on note un nanisme avec thorax sthénique et constitution pycnique, associé à un ptérygium coli et d'autres dystrophies, dont les anomalies squelettiques. En raison de la chromatine sexuelle négative, cette observation ne peut être considérée comme un status Bonnevie-Ullrich, mais comme un syndrome de Turner.

Examen radiologique du squelette.

Os longs :

— Cartilages de conjugaison. Absence de retard à la soudure. Seuls persistent les cartilages dia-épiphysaires huméraux supérieurs, radio-cubitaux inférieurs et tibio-péroniers supérieurs, qui, d'ailleurs, sont en voie de soudure. Age osseux : 16 ans environ.

— Structure de l'os normale ; absence d'ostéoporose.

— Anomalies morphologiques :

. Au niveau des mains, absence du signe du 4e métacarpien, mais brièveté relative du 3e méta. par rapport au second. Brachymésophalangie des 5es doigts droit et gauche, accompagnée de clinodactylie. De même, brachymésophalangie des 2es doigts droit et gauche, accompagnée aussi de clinodactylie.

. Au niveau des pieds, présence d'anomalies bilatérales et symétriques : il existe une brièveté des 4es métatarsiens ainsi qu'une brachymésophalangie des 4e et 3e orteils.

. Présence de l'anomalie tibiale supérieure. On note l'élargissement de l'extrémité supérieure du tibia, de même que la projection interne du bloc épiphyso-métaphysaire ; la portion externe est aussi augmenté de volume. Le profil interne de l'épiphyse est dédoublé et semble pousser un point d'ossification complémentaire vers la métaphyse. Si le plateau tibial interne n'est pas incliné, en revanche l'asymétrie des condyles fémoraux existe. Absence de *tibia varum*.

Rachis :

— Statique. Légère scoliose dorso-lombaire.

— Structure osseuse normale, mais discrète ostéoporose.

— Anomalies :

. Anomalie traditionnelle de la charnière lombo-sacrée et *spina bifida* de L 5. De plus, il existe une anomalie de l'orientation des apophyses transverses lombaires ; elles sont dirigées nettement vers le haut.

. Il existe une épiphysite dorsale avec des plateaux feuilletés ou irréguliers, des points secondaires épiphysaires non soudés, un aspect cunéiforme de D 8, une encoche sur le plateau supérieur de D 10 et D 12.

Bassin :

— Dimensions de type masculin.

— Cols fémoraux très courts.

Crâne :

— Forme et dimensions normales.

— Structure osseuse normale.

— Selle turcique petite, fermée, présentant un pont osseux interclinoïdien.

— Anomalie : hyperostose frontale interne très nette.

ÉTUDE DU SQUELETTE

Nous étudions à ce propos :

— Les troubles de la croissance osseuse ;

— Les troubles de la structure osseuse ;

— Les anomalies morphologiques ;

— Une discussion étiopathogénique ;

— Une étude thérapeutique.

TROUBLE DE LA CROISSANCE OSSEUSE

I. - LE NANISME TURNÉRIEN

Lors de notre classification, nous avons décrit le tableau morphologique de ce syndrome qui, d'ailleurs, n'est souvent qu'une hypotrophie staturale plutôt qu'un nanisme vrai.

En effet, par définition, il y a nanisme lorsque la taille réelle d'un individu est inférieure d'au moins 20 % à la taille idéale chronologique, soit au minimum 130 cm pour un sujet adulte féminin, qui doit mesurer dans notre morphogramme 162,5.

Dans la majorité des cas observés, la taille oscille entre 130 et 145 cm ; ceci est bien mis en évidence dans l'exemple de la statistique de M[lle] Wender portant sur 73 observations de syndrome de Turner :

8 sujets dont la taille est supérieure à 145 cm, soit 11 %.

49 » » comprise entre 135 et 145 cm, soit 67 %.

9 » » comprise entre 130 et 135 cm, soit 12 %.

7 » » inférieure à 130 cm, soit 9 %.

Dans nos 15 observations, nous faisons à peu près les mêmes constatations, comme le montre le tableau II où sont réunies les caractéristiques essentielles morphologiques de nos malades. Dans ce tableau, les mensurations idéales retenues sont celles du sexe féminin ; ceci nous paraît logique, malgré le sexe chromatinien ou l'éventuelle formule chromosomique, étant donné le phénotype féminin des malades. D'autre part, les échelles idéales du poids, de l'envergure et de la distance pubis-sol n'ont pas été établies en fonction de la taille idéale chronologique mais en fonction de la taille réelle de chaque sujet. Ceci est évident certes, mais nous avons vu la confusion exister quelquefois sur quelques morphogrammes. Quant à la détermination du poids idéal théorique de tels sujets, elle nous paraît difficile et c'est arbitrairement que nous choisissons les deux formules suivantes :

Formule de Broca : $P = T - 100$;

Formule de Lorenz : $P = T - 100 - \left(\frac{T - 150}{4}\right)$,

où P est le poids théorique en kilos et T la taille réelle en centimètres.

Le recours à une des formules de détermination du poids théorique est statistiquement indispensable quoique non séduisant du fait de l'antagonisme qui existe chez ces malades entre la brièveté de la taille et le développement musculaire normal et même souvent sthénique.

Quels sont les résultats ?

• La taille, nous l'avons vu, est du type hypotrophique, confinant au nanisme.

• Le poids est souvent supérieur au poids idéal théorique ; ce fait n'est pas nouveau, mais les résultats sont peu souvent chiffrés. Mais surtout, nous retrouvons parfois une hypotrophie pondérale (obs. 8, 9, 11) chez des sujets qui présentent par ailleurs le tableau clinique du syndrome de Turner oligo-dystrophique ; or, nous avons vu que ces formes, de par leur tableau morphologique, se présentent quelquefois comme des pseudo-nanismes hypophysaires.

• Les mesures segmentaires, envergure et distance pubis-sol, mettent bien en évidence les proportions harmonieuses de cette hypotrophie staturale, les rapports entre les divers segments étant normaux.

• L'étude analytique du nanisme turnérien peut être complétée par quelques faits dynamiques. Dès la naissance, ces sujets sont hypotrophiques, les pédiatres ont attiré l'attention sur ce fait (Wilkins). Dans toutes nos observations, lorsque l'enquête a été faite, nous avons retrouvé un poids à la naissance inférieur à 3 kg.

Obs. 7. Lau...	née à terme	2,300 kg
Obs. 8. Pel...	née à terme	2,250 kg
Obs. 9. Mul...	née prématurée	1,800 kg
Obs. 11. Tra...	née prématurée	2,800 kg
Obs. 13. Sak...	née à terme	2,650 kg
Obs. 14. Guio...	née à terme	2,700 kg

Dans la première enfance, un retard à la marche, l'apparition tardive de la première dentition, une hypotrophie staturo-pondérale, retiennent parfois l'attention.

TABLEAU II

Observation	Chromatine sexuelle	Age chronologique	Age osseux	Taille idéale chronologique	Taille réelle	Poids idéal en fonction de la taille du sujet	Poids réel	Enverg. en fonction de la taille du sujet	Enverg. réelle	Distance pubis - sol idéale en fonction le la taille du sujet	Distance pubis - sol réelle
1. Bon...	+	45	soudure	162,5	147	Broca : 47 Lorenz : 48	55	149	152	73,5	75
2. Tru...	—	34	soudure	162,5	139	» 39 » 42	54	141	140	69,5	65
3. Des...	+	26	soudure	162,5	143	» 43 » 45	43	145	142	71,5	73
4. Gio...	—	24	soudure	162,5	138	» 38 » 41	42	140	141	69	66
5. Pou...	—	24	soudure	162,5	136	» 36 » 39,5	45	138	140	68	70
6. San...	—	23	soudure	162,5	137	» 37 » 40	48	139	140	68,5	68
7. Lau...	+	22	*16*	162,5	*172*	» 72 » 67	72	174	177	86	92
8. Pel...	—	21	19	162,5	143	» 43 » 45	38	145	143	71,5	64
9. Mul...	—	21	19	162,5	136	» 36 » 40	34	138	140	68	69
10. Thi...	—	19	18	162,5	145	» 45 » 46	45	147	140	72 5	71
11. Tra...	—	18	16	162,5	135	» 35 » 39	33	137	134	67,5	63
12. Fau...	+	17	15	161,73	158	» 58 » 56	63	160	161	79	79
13. Sak...	+	15,5	13	159	136	» 34,5 » 37,5	34	138	139	68	69
14. Gui...	—	15	13	158,69	131	» 31 » 36	32	133	135	65,5	67
15. Cha...	—	14	16	155,9	127	» 27 » 33	39	129	123	63,5	61

Dans la deuxième enfance le retard statural est déjà évident mais n'est souvent pas remarqué par l'entourage car aucune manifestation fonctionnelle ne s'y associe.

Pendant toute la période de croissance donc, depuis la naissance jusqu'à l'âge de la post-puberté, l'hypotrophie statu-rale est manifeste mais elle apparaît plus importante aux alentours de 12-14 ans car l'accélération physiologique de la vitesse de croissance ne se manifeste pas chez les sujets turnériens.

Quelle est l'importance du retard du développement squelettique ? La réponse est donnée d'une part par l'étude dans le temps de la vitesse de croissance, d'autre part par l'âge osseux.

L'observation des mêmes sujets pendant plusieurs années est rarement possible de sorte que l'évolution dynamique de la taille des syndromes de Turner ne peut être étudiée qu'à l'aide d'une population statistique d'âge varié.

Le tableau III permet cependant d'apprécier le retard de développement, relativement discret, et d'affirmer qu'il se situe nettement au-dessus des valeurs observées dans le nanisme hypophysaire. La courbe de croissance est à peu près parallèle à la courbe idéale mais l'accélération pubertaire n'existe pas.

La détermination de l'âge osseux amène aux mêmes conclusions. Il existe un léger retard de maturation, évolué à 2 ans environ chez tous les malades dont l'âge chronologique a permis cette mesure (tableau IV).

Ici encore, aucune comparaison n'est possible avec le retard, au contraire très important, de la maturation osseuse des nanismes hypophysaires. Quant à la soudure des cartilages de conjugaison, elle survient spontanément chez les individus adultes.

II. - CAS PARTICULIERS

• *Absence d'hypotrophie statural e :*

Ces observations sont atypiques et rares mais d'existence certaine. Notre observation n° 12 présente une taille subnormale sans caractères bien particuliers, mais l'observation n° 7 constitue l'exemple typique de l'eunuchoïdisme morphologique. La taille est grande, les mesures segmentaires montrent qu'il y a macroskélie nette avec envergure et distance pubis-sol exagérées, prenant donc l'allure eunuchoïde. Par ailleurs, fait intéressant, le retard de la maturation osseuse est de 6 années, donc beaucoup plus important que dans les formes de dysgénésies gonadales avec nanisme turnérien. *A posteriori*, cette

constatation est logique car c'est l'absence de maturation qui permet, entre autres facteurs, la prolongation anormale de la croissance osseuse suivant le mode pré-pubertaire, c'est-à-dire surtout au niveau des os longs, entraînant donc la macroskélie.

• *Maturation osseuse précoce :*

A l'opposé des faits précédents, nous avons observé chez notre observation n° 15 un âge osseux en avance de 2 ans sur l'âge chronologique, donc une maturation osseuse précoce. Il s'agit d'une forme clinique particulière de dysgénésie gonadale avec persistance suffisante de tissu ovarien pour entraîner des cycles menstruels, donc une sécrétion hormonale. On peut admettre que les stéroïdes génitaux sécrétés ont accéléré physiologiquement la maturation osseuse, d'où l'importance plus grande chez cette malade de l'hypotrophie staturale qui semble en résulter.

Nous contentant de la description morphologique, nous reviendrons plus loin sur l'interprétation étio-pathogénique de ces faits.

TABLEAU III

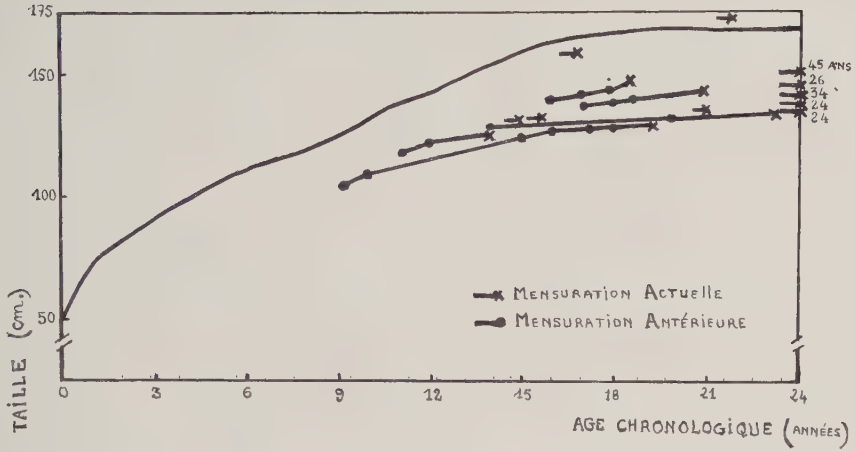
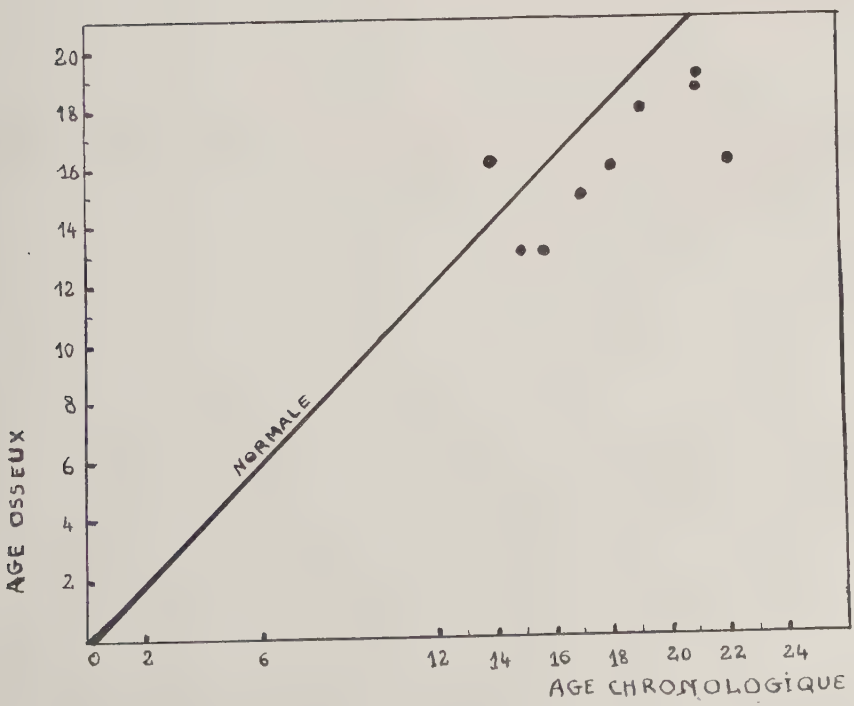


TABLEAU IV



TROUBLE DE LA STRUCTURE OSSEUSE : OSTÉOPOROSE

I. - ÉTUDE RADIOLOGIQUE

L'ostéoporose est constatée dans la plupart des publications de dysgénésie gonadale, quel que soit l'âge des sujets, aussi bien avant qu'après l'âge de la puberté.

La fréquence de cette constatation est difficile à établir d'une façon générale et les variations notées dans les publications sont sans doute fonction de la subjectivité des interprétations radiologiques portant sur l'hypertransparence osseuse.

Si certains auteurs retrouvent cette ostéoporose dans toutes leurs observations (Del Castillo, Lisser), d'autres ne la mentionnent que dans quelques-unes. Haddad et Wilkins la relèvent 24 fois sur 47 observations ; mais ces auteurs préfèrent parler de minceur de la matrice protéique, au lieu d'ostéoporose.

A ce propos, il ne s'agit que d'une question de définition ; actuellement en France, le terme d'ostéoporose est associé à une lésion anatomique caractérisée par l'amincissement et la raréfaction des travées osseuses. Dans les cas purs, ces travées osseuses, bien que raréfiées et amincies, sont normalement calcifiées ; il s'agit donc d'une altération de la trame protidique de l'os et non de la fraction minérale.

Pour évaluer cette raréfaction osseuse dans nos interprétations radiologiques, nous avons jugé l'aspect clair et l'ostéoatrophie, c'est-à-dire la minceur trabéculaire. Nous avons jugé l'amincissement des corticales, la précision linéaire des contours et l'élargissement des cavités médullaires. Nous n'avons pu utiliser une méthode de densitométrie (méthode de Vignon et Calvel par exemple) pour juger la transparence osseuse ; cette méthode n'est d'ailleurs pas exempte de critique, mais elle a l'avantage d'apporter un index objectif, métallique ou osseux, d'opacité radiologique.

Dans nos observations (tableau V), l'ostéoporose est absente une seule fois, discrète deux fois, manifeste dans tous les autres cas. Mais il importe de signaler la topographie de cette ostéoporose. D'une façon générale, l'ostéoatrophie est surtout nette, là où le tissu spongieux est en abondance : épiphyse des os longs et les os courts. En partant de cette loi, on a pu parler

d'ostéoporose localisée et d'ostéoporose généralisée, sachant bien qu'il s'agissait dans cette distinction d'une constatation radiologique qui ne préjuge en rien la généralisation certaine à tout le squelette du trouble de la structure osseuse.

Ainsi 5 de nos observations (+++) présentent une ostéoporose généralisée à tout le squelette ; les autres présentent une ostéoporose localisée aux épiphyses des os longs, aux corps vertébraux, aux mains et aux pieds. Jamais cependant nous n'avons observé de formation pseudo-kystique ou microgéodique, y compris au niveau du carpe, comme cela a pu être signalé par certains auteurs.

Cette ostéoporose ne semble pas modifiée par la thérapeutique hormonale substitutive. Certains de nos malades étaient traités, depuis une ou plusieurs années, sans que l'on puisse noter une amélioration radiologique. Il semble d'ailleurs utile de rappeler qu'au cours des ostéoporoses post-ménopausiques ou d'involution préséniles, les mêmes constatations peuvent être faites. Si les signes fonctionnels, dans ces cas, régressent après traitement hormonal, la radiologie ne constate pas d'augmentation de densité osseuse.

Les manifestations cliniques sont rares, mais il s'agit de sujets jeunes ; en effet, nos deux malades les plus âgés (obs. 1 et 2) présentent des algies vertébrales rebelles, vraisemblablement imputables à l'ostéoporose.

II. - ÉTUDE BIOLOGIQUE

Les troubles biologiques sont expliqués par l'incapacité ou tout au moins l'aptitude moindre du tissu osseux à fixer le calcium. Ceci est sans doute dû à un déficit des ostéoblastes dont le rôle est de fabriquer la matrice protéique de l'os, en l'apposant en couches lamellaires concentriques et successives, appelées « bordures ostéoïdes », lesquelles sont immédiatement calcifiées. Ainsi le déficit ou la carence ostéoblastique se traduit par une diminution de bordures ostéoïdes aptes à fixer le calcium, lequel est alors éliminé en excès dans les urines. C'est l'étude de cette fuite calcique que nous avons recherchée chez nos malades.

L'étude des constantes « statiques » du métabolisme phospho-calcique présente peu d'intérêt, tout au moins dans l'ostéoporose des dysgénésies gonadales. En effet, la calcémie est normale, de même que la phosphorémie, bien que celle-ci soit à la limite supérieure de la normale. Les phosphatases sont normales. La calciurie, enfin, est classiquement augmentée, au-dessus de 200 mg par litre, les chiffres normaux se situant entre 80 et 200 mg par litre.

Dans nos observations, où l'étude biologique a été faite, la calciurie des sujets ostéoporotiques est, en général, égale ou supérieure à 100 mg, mais ne dépasse jamais 200 mg. Il faut signaler que pendant la période d'examen paraclinique, les malades recevaient un régime hypocalcique, sans lait ni fromage.

Les épreuves dynamiques semblaient utiles et leurs résultats sont intéressants. Nous avons utilisé l'hypercalciurie provoquée et l'épreuve de surcharge en vitamine D_2, suivant la technique de Lichtwitz, de Sèze, Hioco et Bordier.

Hypercalciurie provoquée :

Lorsqu'on injecte, dans les veines, une quantité minime de calcium (20 ml de gluconate de calcium à 10 %, soit 176 mg environ), on trouve dans les urines des ostéoporotiques, 9 heures après l'injection, 35 à 70 % du calcium injecté ; par contre, le sujet normal, dont l'activité ostéoblastique est plus marquée, n'élimine que 25 à 45 % du calcium injecté.

Surcharge en vitamine D_2 :

Elle consiste à étudier les modifications de la calciurie 5 jours après l'administration 2 jours de suite, d'une ampoule de 15 mg de vitamine D_2 ; celle-ci augmente l'absorption intestinale du calcium, de sorte que l'effet est analogue à celui d'une injection massive de calcium. Chez le sujet ostéoporotique, la calciurie est augmentée de 50 à 150 % alors que chez le sujet normal elle est augmentée d'environ 25 à 40 %, par rapport aux chiffres antérieurs.

Les résultats obtenus dans nos observations sont rapportés dans le tableau V. Nous voyons que ces résultats concordent avec le diagnostic radiologique, à l'exception de l'observation n° 10.

Il convient donc de signaler la supériorité des épreuves dynamiques de surcharge calcique sur l'étude statique de la calciurie, dans le diagnostic biologique de l'ostéoporose en général, de l'ostéoporose des dysgénésies gonadales en particulier.

Test d'Ellworth-Howard :

Nous avons jugé utile, chez ces sujets aux malformations multiples, de pratiquer un test à la parathormone, afin de juger la réponse rénale à cette hormone.

On sait les critiques adressées à cette épreuve, aussi bien avons-nous essayé d'appliquer une technique très rigoureuse. La conduite de l'épreuve est exprimée dans le tableau VI où nous donnons l'exemple de notre malade n° 9. Nous pouvons

donc étudier l'élimination phosphorée urinaire au moyen du débit-minute, d'un rapport phosphore/urée éliminant les erreurs dues aux variations de concentration urinaire, enfin au moyen de la clearance phosphorée. La parathormone employée fut simultanément utilisée sur des sujets témoins et se révélait active.

Dans les 9 observations où ce test fut pratiqué, la réponse rénale était normale, ce qui prouve la sensibilité normale du tubule rénal à l'hormone parathyroïdienne. On peut donc éliminer le diagnostic de pseudo-hypoparathyroïdisme que nous avions suspecté devant l'association de dystrophies squelettiques et d'une phosphorémie parfois à la limite supérieure de la normale.

III. - ÉTUDE HISTOLOGIQUE

(Examens pratiqués par le Professeur Agrégé H. Payan)

L'examen histologique apporte parfois des précisions intéressantes sur l'aspect morphologique de cette raréfaction osseuse. Les travées de l'os spongieux sont rares, minces, mais normalement calcifiées, se colorant donc en violet par l'hématoxyline comme le tissu osseux normal ; il n'existe pas de « bordures ostéoïdes » visibles, car calcifiées.

Nous avons pu pratiquer cet examen chez 3 de nos observations.

OBSERVATION N° 8. — Prélèvement à la drill-ponction.

Le fragment examiné montre le plan fibreux périosté et à son contact quelques travées osseuses de type compact, apparemment sans anomalie structurale, mais amincies.

OBSERVATION N° 9. — Prélèvement nécropsique du genou.

L'examen macroscopique de la pièce anatomique, sciée suivant un plan frontal, montre l'ostéoporose avec élargissement des mailles de la spongieuse.

Les examens histologiques des fragments osseux examinés ne montrent pas d'altérations notables, en dehors d'une ostéoporose simple caractérisée par un amincissement des travées, la moelle réalisant des espaces agrandis par rapport à la normale, avec indice d'activité hémopoiétique parcellaire.

OBSERVATION N° 10. — Prélèvement à la drill-ponction.

Le fragment prélevé est de taille minime. Il porte sur une seule travée osseuse de caractère adulte, englobant des ostéocytes, sans indice d'ostéoclasie à son pourtour, sans réaction ostéoblastique. Cette image est de structure apparemment normale mais ne permet pas de conclusion valable sur un fragment extrêmement réduit.

IV. - CONCLUSIONS

Nous voyons, en conclusion, que l'interprétation radiologique, quoique subjective, permet de juger l'ostéoporose. En effet, l'apport de la biologie et de l'histologie ne font que confirmer le trouble de la structure osseuse. Il faut donc admettre l'existence de l'ostéoporose, dans les dysgénésies gonadales, malgré l'âge jeune relativement des sujets examinés.

TABLEAU V

Observation	Chromatine sexuelle	Taille (cm)	Épreuves dynamiq.		Test d'Ellworth Howard	Constantes			Ostéoporose	Biopsie osseuse
			Hyper-calciurie provoquée	Test à la D2		Ca	P	Calciurie		
1	+	147	47 %	137 %		100	34	112	+ + +	
2	—	139	78	86	+	98	44	125	+ +	
3	+	143	30	111	+	98	33	114	+ + +	
4	—	138							0	
5	—	136							+ +	
6	—	137							+ +	
7	+	172	57	33		102	35	200	+ +	
8	—	143	70	120	+	90	36	100	+ + +	+
9	—	136	41	81	+	100	38	160	+ +	+
10	—	145	14	17	+	98	32	72	+ +	+
11	—	135	48	57	+	100	39	106	+ + +	
12	+	158	57	51	+	110	42	64	+	
13	+	134	37	151		126	52	110	+	
14	—	131							+ +	
15	—	127							+	

TABLEAU VI

TEST D'ELLWORTH-HOWARD

Heures	Volumes	P_2O_5	Urée	PHO	$\frac{P_2O_5}{\text{urée}}$	Clearance
Avant parathormone						
6 h. à 9 h.	230 ml 1,24 ml/mn	0,25 g ‰ P : 0,118 g ‰ P/mn : 0,134 mg	9 g ‰	38 mg ‰	2,7 %	3,5 ml
Injection de parathormone						
9 h. à 11 h.	120 ml 1 ml/mn	0,84 g ‰ P : 0,36 g ‰ P/mn : 0,36 mg	11 g ‰		7,6 %	9,2 ml
11 h. à 13 h.	260 ml 2,15 ml/mn	0,38 g ‰ P : 0,164 g ‰ P/mn : 0,35 mg	4 g ‰	42 mg ‰	9,5 %	8,1 ml
13 h. à 18 h.	230 ml 1,92 ml/mn	0,21 g ‰ P : 0,091 g ‰ P/mn : 0,174 mg	4 g ‰	45 mg ‰	5,2 %	5,1 ml
15 h. à 18 h.	240 ml 1,34 ml/mn	0,42 g ‰ P : 0,176 g ‰ P/mn : 0,235 mg	10 g ‰	46 mg ‰	4,2 %	5,1 ml

LES ANOMALIES MORPHOLOGIQUES

I. - L'ANOMALIE TIBIALE SUPERIEURE

Nous décrivons sous le nom d'anomalie tibiale supérieure un syndrome radiologique découvert fortuitement, en dehors le plus souvent de toute traduction clinique, dans les dysgénésies gonadales de type turnérien classique aussi bien qu'oligo-dystrophique. Nous jugeons cette découverte radiologique fort intéressante parce qu'elle apporte un jalon supplémentaire parmi les éléments dystrophiques qui permettent si souvent d'évoquer le diagnostic de dysgénésie gonadale.

L'intérêt de cette anomalie a été antérieurement signalé par Kosowicz J. et par nous-même sous la direction de notre Maître J. Vague.

A) Etude analytique

Les signes essentiels sont au niveau du tibia :

1) Elargissement vrai ou relatif de l'extrémité supérieure du tibia, dû essentiellement à la saillie latérale interne du bloc épiphyso-métaphysaire ou condyle tibial interne des Anglo-Saxons.

   L'appellation « bloc épiphyso-métaphysaire » de notre description est justifiée par la topographie du cartilage de conjugaison ou de la synchondrose qui divise cette région, comme on peut parfaitement le voir sur certains clichés de notre iconographie.

2) Cet élargissement de l'extrémité proximale du tibia est quelquefois plus accentué par la saillie de l'extrémité externe de l'épiphyse tibiale.

3) Le bloc épiphyso-métaphysaire domine, comme un promontoire, la diaphyse, alors que normalement la jonction diaphyso-épiphysaire réalise une courbure harmonieuse.

4) L'angle inféro-interne de cette métaphyse proéminente présente parfois un spicule ou une véritable exostose en forme de virgule. Quant au profil interne, il est quelquefois dédoublé par un pont osseux, ressemblant à un point d'ossification complémentaire, tendant à relier épiphyse et métaphyse.

5) En général le plateau tibial interne présente une obliquité et une incurvation exagérées en bas et en dedans. Le cartilage de conjugaison, lorsqu'il est encore visible, n'est plus horizontal mais curviligne à convexité supérieure. Et l'on n'observe pas de soudure plus précoce dans sa portion interne que dans sa portion externe.

6) L'architecture osseuse n'est pas très perturbée, en dehors d'une condensation ou épaississement exagéré du plateau tibial interne. L'examen d'une pièce anatomique (fig. 1) ne fait que confirmer l'impression radiologique.

Les signes d'accompagnement :

Ils sont situés au niveau des condyles fémoraux et de la tête du péroné.

A côté des modifications tibiales, il faut noter l'asymétrie exagérée des condyles fémoraux. Le condyle interne descend plus bas que normalement, son contour est bien arrondi ; le condyle externe est aplati et plus haut situé qu'à l'état normal. Quant à la tête du péroné, on la retrouve parfois en situation haute, au contact du bord externe de l'épiphyse tibiale.

Ce syndrome radiologique est habituellement bilatéral (une seule exception dans nos observations) et à peu près symétrique.

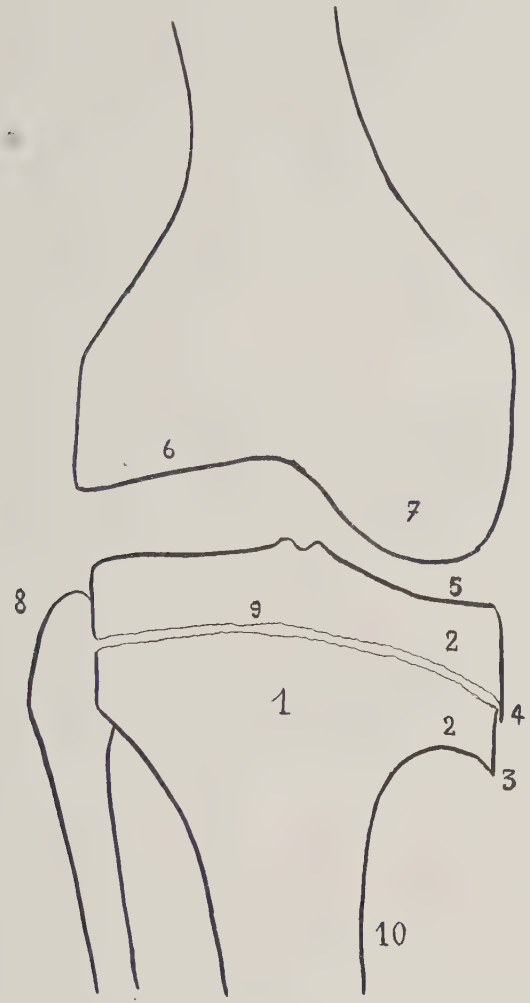
B) **Essai de classification**

Les divers éléments analysés ci-dessus ne se rencontrent pas dans toutes nos observations, mais ils constituent une sorte de séméiologie radiologique du syndrome observé ; en effet, l'association de quelques-uns des éléments permet d'évoquer le diagnostic. Ce mode de penser a d'ailleurs été utilisé, dans l'inventaire radiologique de nos observations, au cours de nos recherches. Si le diagnostic est aisé et indiscutable dans les formes adultes, il n'en est plus de même chez les sujets jeunes où l'analyse attentive des genoux est nécessaire pour reconnaître l'anomalie tibiale supérieure en train de se constituer. N'ayant pas encore eu la possibilité de suivre l'évolution radiologique pendant plusieurs années d'un sujet présentant l'anomalie, nous avons essayé de reconstituer, à l'aide de nos observations, dont les âges varient de 14 à 34 ans, l'aspect dynamique des images radiologiques.

Ainsi nous distinguons deux groupes, l'un composé de sujets adultes à maturation osseuse complète comprenant les formes adultes vraies et des formes de transition selon que la synchondrose est ancienne ou bien récente ou même parfois incomplète, l'autre composé de sujets juvéniles à maturation

TABLEAU I

SCHEMA RECAPITULATIF DE L'ANOMALIE TIBIALE SUPERIEURE



1. – Elargissement de l'extrémité supérieure du tibia, surtout net au niveau de la métaphyse.
2. — Déformation en enclume : saillie latérale interne du bloc épiphyso-métaphysaire qui domine comme un promontoire la diaphyse.
3. — Spicule ou exostose vrai de l'angle inféro-interne du bloc épiphyso-métaphysaire.
4. — Profil interne dédoublé parfois comme par un point d'ossification complémentaire jeté en pont entre épiphyse et métaphyse.
5. — Plateau tibial interne incurvé et condensé.
6-7. — Asymétrie des condyles fémoraux : l'interne saillant et arrondi, l'externe plus haut situé et aplati.
8. — Rarement, position haute de la tête du péroné.
9. — Aspect convexe vers le haut du cartilage de conjugaison.
10. — Absence habituelle de tibia varum

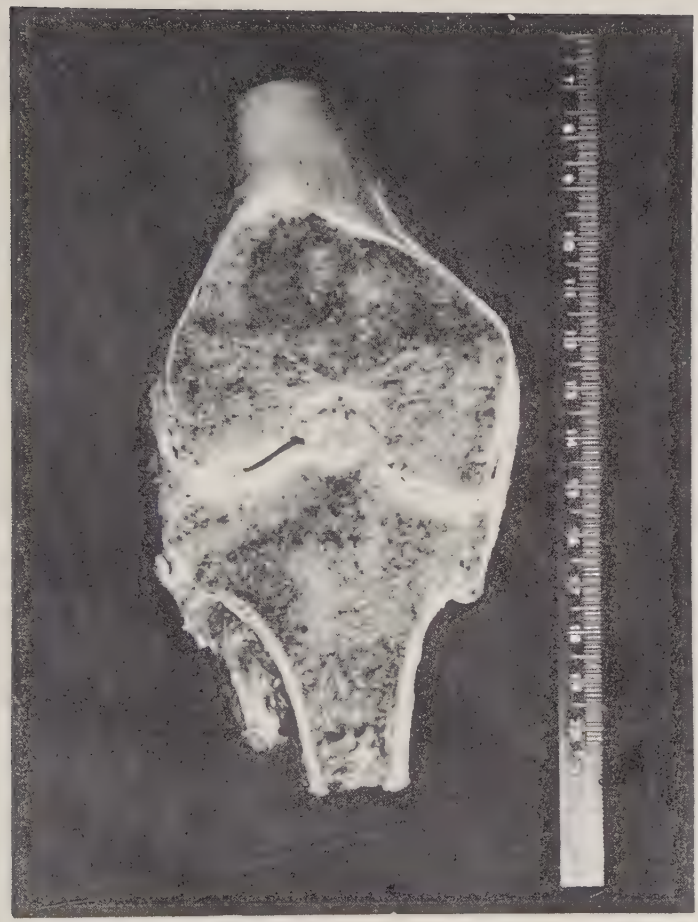


FIG. 1. — OBS. 9
SECTION FRONTALE DE LA PIECE ANATOMIQUE D'UN GENOU PRESENTANT L'ANOMALIE TIBIALE SUPERIEURE
(obs. 9, fig. 5)

Les éléments qui constituent l'anomalie tibiale supérieure sont presque tous présents :

— Elargissement de l'extrémité supérieure du tibia ;
— Saillie latérale interne du bloc épiphyso-métaphysaire, déformé en enclume, dominant la diaphyse comme un promontoire ;
— Plateau tibial interne incliné en bas et en dedans ;
— Asymétrie des condyles fémoraux :
l'interne est arrondi et saillant,
l'externe est aplati et plus haut situé ;
— Sont absents dans cette observation : l'exostose de l'angle inféro-interne, la position haute de la tête du péroné ;
— Les cartilages de conjugaison sont soudés ;
— La structure osseuse visible sur cette coupe montre un tissu spongieux à larges mailles.

osseuse incomplète ou absente possédant encore leur cartilage diaépiphysaire tibial supérieur.

1. — *Formes adultes vraies :*

Elles sont illustrées par les figures 2 et 3 appartenant à l'observation 2, âgée de 34 ans, et à l'observation 6, âgée de 23. Le tableau séméiologique est au complet, mais les épiphyses sont plus trappues, plus épaisses que dans les formes suivantes ; d'autre part, les rapports condyles fémoraux-plateaux tibiaux ont tendance à se normaliser.

2. — *Formes de transition :*

Elles sont illustrées par les figures 4, 5 et 6 appartenant à l'observation 8 âgée de 21 ans, l'observation 9 âgée de 21 ans aussi et de l'observation 11 âgée de 18 ans. Ici aussi, le tableau est au complet en dehors de l'exostose minime ou absente.

3. — *Formes juvéniles :*

Elles sont illustrées par les figures 7, 8, 9 appartenant à l'observation 13 âgée de 15,5 ans, l'observation 14 âgée de 15 ans et de l'observation 15 âgée de 14 ans. Les éléments du diagnostic sont ici moins nets, mais à la lumière des images précédentes, ils nous semblent incontestables et suffisent pour évoquer le diagnostic. La présence du cartilage de conjugaison permet de comprendre le syndrome incomplet et plus particulièrement l'absence de promontoire net que l'élargissement et la saillie latérale interne de la métaphyse laissent prévoir. De toute façon, comparées à des clichés de sujets normaux du même âge, ces images paraissent franchement anormales.

C) Résultats personnels

Parmi 15 observations rapportées de dysgénésie gonadale, l'anomalie tibiale supérieure est retrouvée 10 fois.

Dans chaque cas, il s'agit de formes avec hypotrophie staturale et chromatine sexuelle négative, à l'exception d'une seule observation (obs. n° 13) qui présente une chromatine positive. Inversement, parmi les observations qui ne présentent pas l'anomalie tibiale supérieure, seule l'observation n° 4 possède une chromatine négative, les quatre autres malades possédant une chromatine sexuelle positive.

Quant au facteur taille, il était intéressant de savoir si les dysgénésies gonadales avec eunuchoïdisme morphologique présentaient l'anomalie. Notre observation n° 7, répondant à ces critères morphologiques, ne la présente pas. Il en est de même d'une observation de Beck, Berthaux et Vignalou, dont le

Docteur H. Beck nous a aimablement confié les clichés radiographiques des genoux. Cette constatation était prévisible pour deux raisons : l'absence, d'une part, de dystrophie des cartilages de conjugaison ; d'autre part la positivité de la chromatine sexuelle. Nous n'avons pu, hélas, observer de forme de dysgénésie gonadale avec eunuchoïdisme et chromatine négative associés.

Quant à la corrélation entre la multiplicité des autres dystrophies osseuses et la présence de l'anomalie tibiale supérieure, elle est consignée dans le tableau VII et, bien que fréquente, elle ne semble pas obligatoire.

En dehors du travail de Kosowicz J. et de nos publications antérieures, nous ne connaissons pas de relation sur cette anomalie. Mais à la lecture de la bibliographie des dysgénésies gonadales, nous avons retrouvé une observation de A. Huguenin et une autre observation dans la thèse de P. Gassan, inspirée par R. Ruffié qui présentaient vraisemblablement cette anomalie tibiale supérieure. Dans l'observation de A. Huguenin, il existait un rhumatisme chronique des genoux (60 ans) avec douleurs, tuméfaction, impotence fonctionnelle et au point de vue radiologique : « aplasie bilatérale congénitale du condyle externe du fémur, ostéophytose du plateau tibial, des condyles... ». L'observation de P. Gassan présentait une hydarthrose bilatérale (32 ans) avec, au point de vue radiologique, des exostoses ostéogéniques bilatérales dont la topographie exacte n'est pas mentionnée.

Il nous paraît *a posteriori* que ces deux observations de syndrome de Turner semblent avoir présenté l'anomalie tibiale supérieure. Nous ne pouvons qu'émettre une hypothèse car nous n'avons pas vu les clichés radiographiques, mais si elle était exacte, nous saurions que cette anomalie peut se compliquer quelquefois d'un rhumatisme chronique. Ceci était prévisible, mais nous ne l'avons pas mis en évidence dans nos observations ; en effet, toute dystrophie articulaire ou para-articulaire peut entraîner un trouble de la statique et secondairement la survenue d'un rhumatisme chronique.

D) **Valeur de ce syndrome radiologique**

Cette déformation radiologique, découverte fortuitement en l'absence de traduction clinique tant fonctionnelle que physique le plus souvent, possède-t-elle une spécificité ou bien se rencontre-t-elle dans d'autres affections ?

Nous avons étudié environ 300 examens radiographiques des genoux de sujets présentant soit une affection endocrinienne, dont quelques retards staturo-pondéraux et infantilismes, soit

FIG. 2 ET 3. — OBS. 2 ET 6
ANOMALIE TIBIALE SUPERIEURE : forme adulte vraie

Tous les signes sont présents mais l'exostose de l'angle inféro-interne est très marquée. Il faut remarquer en particulier l'aspect trapu des extrémités supérieures du tibia et la tendance à se normaliser des surfaces articulaires. articulaires.

Dans la figure 2, il existe un discret tibia varum.

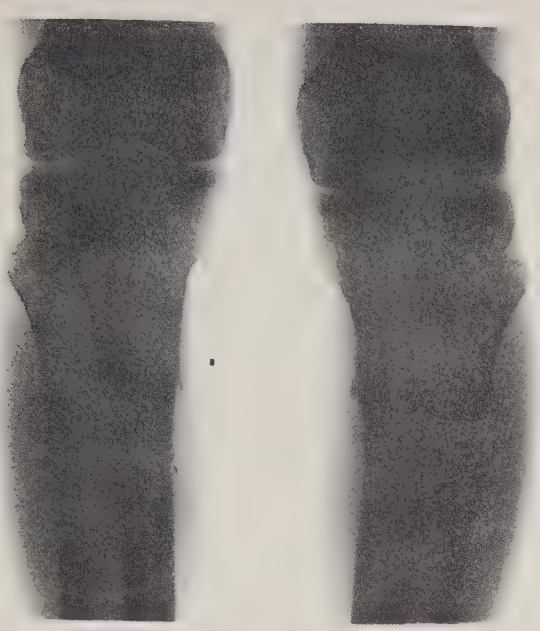


FIG. 4. — OBS. 8
ANOMALIE TIBIALE SUPERIEURE : forme adulte de transition
Ici, l'anomalie est unilatérale. Les caractères sont assez particuliers ; en effet, aspect de pseudo « maladie exostosante », associant la déformation du bloc épiphyso-métaphysaire à des exostoses sur les tibias et le péroné gauche. L'examen du squelette ne révéla pas d'autres exostoses.

FIG. 5. — *OBS.* 9
ANOMALIE TIBIALE SUPERIEURE : forme adulte de transition
Images typiques. La déformation en enclume du bloc épiphyso-métaphysaire est particulièrement nette. L'angle inféro-interne présente un spicule à droite. On peut faire des corrélations anatomo-radiologiques à propos de cette observation, en se référant à la figure 1. STRUCTURE OSSEUSE *.

* La structure osseuse ne peut être jugée sur les clichés, à cause de la surexposition nécessaire à la reproduction.

FIG. 6. — OBS. 11
ANOMALIE TIBIALE SUPERIEURE : forme adulte de transition
C'est dans ces formes que le tableau est au complet, idéalisé par le *schéma récapitulatif*. Noter la synchondrose convexe, et sur un des clichés le spicule qui, de l'épiphyse, va vers la métaphyse. L'angle inféro-interne ne présente pas d'exostose, mais à gauche il amorce un spicule.

FIG. 7. — OBS. 13
ANOMALIE TIBIALE SUPERIEURE : forme juvénile
Les déformations sont typiques, surtout à gauche. Les cartilages de conjugaison ne sont pas soudés. Sur le profil interne, à gauche, on devine un spicule quittant la métaphyse pour aller vers l'épiphyse.

une affection rhumatismale, en aucun cas nous n'avons retrouvé une image semblable à l'anomalie tibiale supérieure. Par ailleurs, nous avons étudié l'iconographie des ostéochondrodystrophies, génotypiques ou non, de quelques références bibliographiques et jamais nous n'avons trouvé d'aspect semblable.

La conclusion est que cet aspect radiographique mérite d'être mieux recherché, afin de vérifier sa spécificité éventuelle dans les dysgénésies gonadales. Pour l'instant, nos investigations nous amènent à dire que l'anomalie tibiale supérieure est le propre des dysgénésies gonadales de type turnérien classique ou oligodystrophique, possédant 9 fois sur 10 une chromatine sexuelle négative. La valeur de cette constatation nous paraît intéressante, étant donné la facilité de cette exploration, dans le diagnostic du syndrome de Turner, tant comme apport séméiologique d'une dystrophie supplémentaire que comme circonstance de découverte éventuelle.

E) **Interprétation nosologique**

Deux diagnostics se posaient devant la présence de cette anomalie tibiale. Le rachitisme, dans les formes juvéniles uniquement, et le syndrome de Blount.

1. — Le rachitisme nous paraît devoir être éliminé dans nos observations. En effet, nous n'avons jamais retrouvé, aussi bien dans l'anamnèse qu'à l'examen clinique et radiologique, de signes probants en faveur de cette étiologie. Les déformations des os qui en constituent la manifestation essentielle, tuméfactions diaphyso-épiphysaires (nouures) ou incurvations et aplatissements (influence mécanique sur des os ramollis) n'existent jamais. Par ailleurs, ces malades ont en général, étant donné leur retard statural, reçu divers traitements par la vitamine D, au cours de leur vie.

2. — Le syndrome de Blount ou *osteochondrosis deformans tibiæ* ou tibia varum.

Après avoir consulté les travaux originaux de Blount, nous pouvons définir avec précision ce syndrome, en suivant le plan même de l'auteur.

Il y a ostéochondrose. Blount préfère ce terme à celui d'épiphysite. En effet, il n'y a pas d'infection ni d'inflammation, comme le voudrait le suffixe ite ; d'autre part, la maladie n'est pas seulement limitée à l'épiphyse mais aussi au cartilage de conjugaison et à la métaphyse. Au point de vue radiologique, on retrouve un cartilage dia-épiphysaire perturbé avec des irrégularités nettes et quelquefois une soudure précoce dans sa

portion interne. L'épiphyse est nettement pathologique, avec aplatissement de sa moitié interne déterminant la forme d'un coin à base externe et sommet interne. La métaphyse est élargie en bec, au niveau duquel l'architecture osseuse est perturbée : aspect aréolaire sur les clichés qui correspond, au point de vue histologique, à des îlots cartilagineux inclus dans cette production pathologique.

Cette description radiologique est essentiellement le fait des formes infantiles âgées de 1 à 6 ans. Mais Blount groupe sous le nom de formes de l'adolescent des lésions ayant débuté entre l'âge de 6 et 12 ans. Dans ces cas, les lésions radiologiques sont plus discrètes mais la déformation en varus du tibia domine, comme nous allons le voir.

Il y a déformation du tibia : tibia varum. C'est une réalité anatomique associée aux troubles épiphyso-métaphysaires portant sur le 1/3 supérieur de la diaphyse tibiale. Blount a proposé le terme de tibia varum pour ce trouble de la statique de la diaphyse tibiale. Au point de vue clinique, comme on peut le voir sur l'iconographie empruntée à Blount (fig. 10), il y a une angulation abrupte au-dessous de l'articulation du genou. Cette déformation localisée entraîne un trouble de la statique du membre inférieur avec genou varum considérable, constant dans toutes les observations et un raccourcissement du membre atteint. L'étude radiologique met en évidence cette angulation de la diaphyse tibiale.

Le syndrome de Blount est fréquemment unilatéral dans la forme de l'adolescent, alors que dans la forme infantile il est en général bilatéral.

Nous nous sommes permis d'insister sur l'aspect de ce syndrome afin de mieux juger des différences qui le séparent de notre anomalie tibiale supérieure. Ce qui frappe essentiellement dans le syndrome de Blount, c'est la déformation en varus toujours considérable. Dans l'anomalie tibiale supérieure, nous observons très rarement une déformation même discrète. Seule notre observation 2 infirme cette constatation, mais chez cette malade comme dans beaucoup d'autres, il n'y a pas de genu varum. Ce trouble de la statique du membre inférieur qui peut exceptionnellement accompagner l'anomalie tibiale supérieure est manifestement secondaire au « promontoire » épiphyso-métaphysaire alors que Blount considère son tibia varum comme un trouble de la croissance en longueur de l'os, primitif dans les formes infantiles, secondaire à un trouble épiphysaire, d'origine traumatique, dans les formes de l'adolescent.

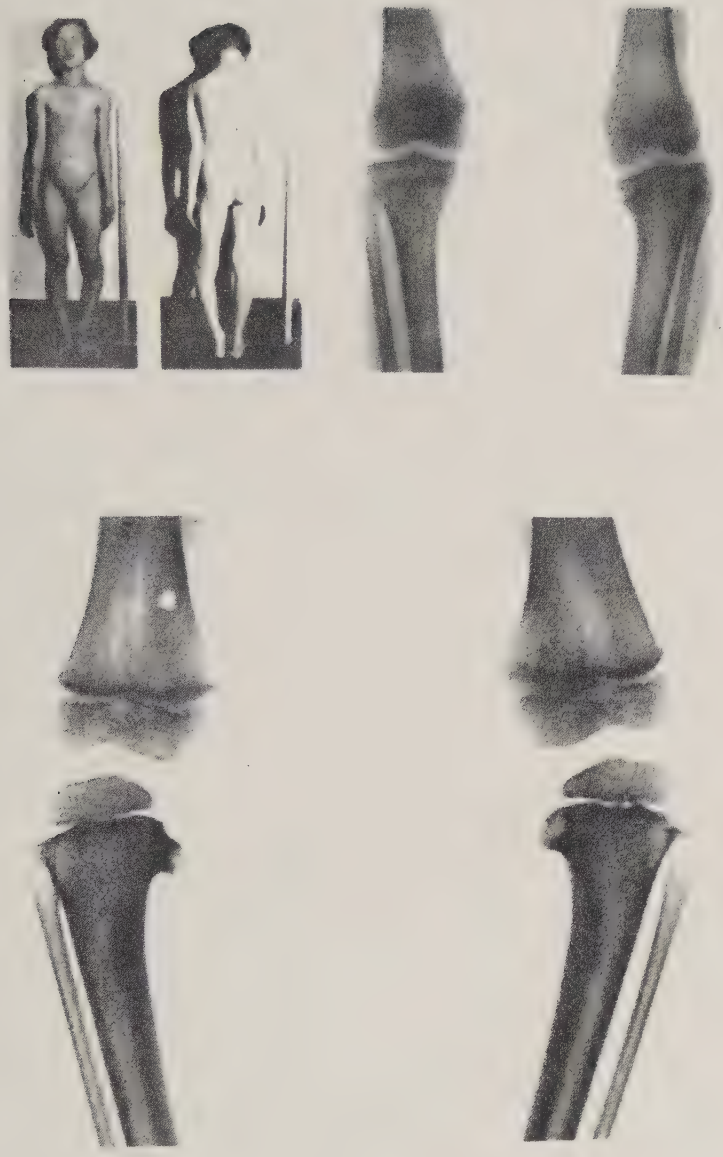


FIG. 10

Iconographie tirée de : BLOUNT W.-P., *J. Bone and Joint Surg*, 1937, 19, 1

Figure supérieure. — Forme de l'adolescent, unilatérale. Noter l'importance clinique du tibia varum.

Figure inférieure. — Forme infantile classique, bilatérale. Noter l'aspect cunéiforme de l'épiphyse et la structure du « bec » métaphysaire présentant des îlots cartilagineux.

Les déformations des extrémités supérieures du tibia du syndrome de Blount sont-elles comparables à l'anomalie tibiale supérieure ? Nous ne le pensons pas pour plusieurs raisons.

Si dans l'anomalie tibiale supérieure il existe une inclinaison du plateau tibial interne, l'épiphyse n'est jamais « malade » et ne présente jamais de déformation cunéiforme comme dans le syndrome de Blount et l'inclinaison semble être purement mécanique au-dessus d'un cartilage de conjugaison morphologiquement normal. Il n'y a donc pas d'épiphysite ni d'ostéochondrite ; quant à la déformation métaphysaire de Blount, elle semble due, d'une part, à la direction des forces de pression perturbée par le varum, d'autre part à la présence d'îlots cartilagineux aberrants que l'on retrouve par l'histologie dans le « bec » du syndrome de Blount. Dans notre observation 9, l'examen histologique de la pièce anatomique pratiqué par le Professeur Agrégé H. Payan montrait au niveau du quadrant inféro-interne de la métaphyse, attentivement analysé, une « structure osseuse normale avec absence d'inclusion cartilagineuse totale ».

En conclusion, si du point de vue étio-pathogénique, comme nous le verrons plus loin, des similitudes existent entre ces deux anomalies, les différences cliniques et radiologiques sont formelles et nous permettent de les distinguer sans discussion.

II. - BRIÈVETÉ ANORMALE DES DOIGTS ET ORTEILS : BRACHYDACTYLIES

La brachydactylie est un raccourcissement des rayons métacarpophalangiens et métatarsophalangiens. Plusieurs types morphologiques sont distingués qui ont été parfaitement classés par Schinz H.-R. ; en ce qui concerne nos constatations, nous utilisons les termes suivants :

Brachymétapodie :

— Brachymétacarpie,

— Brachymétatarsie.

Brachyphalangie :

— Brachytéléphalangie,

— Brachymésophalangie,

— Brachyhypophalangie (absence totale de la 2e phalange ou phalange intermédiaire),

— Brachybasophalangie,

— Brachyhyperphalangie (dédoublement de la 1re phalange).

On observe dans 8 de nos observations une anomalie des doigts ou des orteils rentrant dans le cadre de la brachydactylie, comme on peut le voir dans le tableau VII.

En fait, deux seuls types d'anomalies existent, soit la brièveté d'un ou plusieurs métacarpiens ou métatarsiens, soit la brièveté de la phalange intermédiaire des doigts. Dans ce dernier cas, si la phalange intermédiaire est raccourcie et présente en même temps une extrémité oblique, la phalange terminale aura une direction oblique latéralement, c'est-à-dire une clinodactylie.

Cette association de brachymésophalangie et de clinodactylie est assez classique et nous la retrouvons dans 2 de nos observations. Enfin, dernier fait, la brachydactylie est en général bilatérale et symétrique ; il n'existe que deux exceptions parmi l'ensemble de nos constatations.

Cas particulier : le signe du quatrième métacarpien

Le signe du 4e métacarpien est retrouvé dans 10 de nos 15 observations ; 7 fois il était bilatéral, 3 fois unilatéral.

Archibald R.-M. a constaté fréquemment dans les dysgénésies gonadales (14 fois sur 17 observations de syndrome de Turner) une brièveté relative du 4e métacarpien par rapport au 3e et surtout au 5e. Cette brièveté est très discrète et ne ressemble en rien aux brachydactylies classiques vues ci-dessus. Pour mettre en évidence cet aspect sur des radiographies de la main, il faut tirer une tangente à la circonférence des extrémités distales du 4e et 5e métacarpiens. Cette tangente, prolongée, passe en général au delà de la tête du 3e métacarpien (signe négatif) ; quelquefois elle se trouve être aussi tangente à la tête du 3e métacarpien (signe limite) ; enfin, dans les cas de signe du 4e métacarpien positif, elle traverse l'extrémité distale du 3e métacarpien.

Nous jugeons ce signe facile à retrouver radiologiquement mais aussi cliniquement. Il suffit de faire fermer le poing du sujet, de poser un crayon ou une règle tangentiellement à la tête des 4e et 5e métacarpiens, voir si cet objet passe au delà ou bien rencontre la tête du 3e métacarpien, pour décider de la négativité ou de la positivité du signe.

Quelle est la valeur de cette découverte ?

Elle n'est pas spécifique des dysgénésies gonadales au sens où nous entendons ce terme, mais nous l'avons constaté dans ces cas avec une fréquence notable qui ne peut être due au hasard. Elle doit être considérée comme une dystrophie supplémentaire de recherche facile.

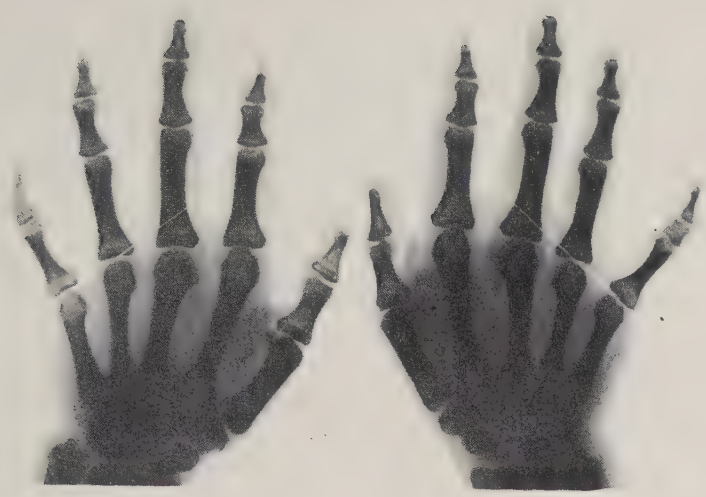


FIG. 11
BRACHYDACTYLIE
Noter la brachymésophalangie du 2e et surtout 5e doigt, accompagnée de clinodactylie.
L'anomalie est bilatérale et symétrique.
Le signe du 4e métacarpien est négatif aux 2 mains.

FIG. 12
BRACHYDACTYLIE
Il y a brachymétatarsie des 3e et 4 rayons. Cette anomalie est bilatérale et symétrique.

FIG. 13
SIGNE DU 4e MÉTACARPIEN
Il est positif à droite et à gauche. La tangente aux têtes des 5e et 4e métacarpiens traverse la tête du 3e. Il y a dans ce cas brièveté du 4e métacarpien par rapport au 5e.

FIG. 16
OSTEOCHONDRITE VERTEBRALE
Tous les éléments sont réunis :
— Plateaux feuilletés et irréguliers.
— Déformations cunéiformes.
— Hernies rétro-marginales.
— Cyphose.

TABLEAU VII

Observation	BRACHYDACTYLIE MAINS	BRACHYDACTYLIE PIEDS	SIGNE DU 4me METACARPIEN
1	Brachymésophalangie du 5me droit.		
2	Brachymétacarpie discrète bilatérale de tous les rayons.		Positif à gauche.
3			Positif à gauche.
4	Brachymétacarpie bilatérale de tous les rayons.	Brachymétatarsie et brachyphalangie des 3me et 4me rayons, droit et gauche.	Positif à gauche et à droite.
5			Positif à droite. Limite à gauche.
6			Limite à droite. Limite à gauche.
7		Brachymétatarsie du 4me rayon, droit et gauche. Brachymésophalangie 2mes et 3mes orteils droit et gauche.	Positif à droite.
8			Limite à droite. Limite à gauche.
9			Positif à droite. Limite à gauche.
10			
11	Brachymésophalangie des 5mes doigts droit et gauche.		Positif à droite. Positif à gauche.
12			Positif à droite. Limite à gauche.
13		Brachymétatarsie du 4me rayon, gauche.	
14	Brachymésophalangie des 2mes et 5mes doigts droit et gauche. Clinodactylie.		
15	Brachymésophalangie des 2mes et 5mes doigts droit et gauche. Clinodactylie.	Brachymétatarsie du 4me rayon et brachymésophalangie des 3mes et 4mes orteils droit et gauche.	

Quelques causes d'erreur doivent être évitées, erreur technique d'abord en veillant à ce que la main soit bien à plat sur la cassette et que le centrage soit fait à égale distance entre les deux mains sur la tête des métacarpiens ; erreur clinique ensuite en éliminant les sujets dont les ascendants présentent ce signe comme caractéristique familiale non accompagnée d'autres anomalies pathologiques.

En dernier lieu, nous voudrions signaler que nous avons trouvé ce signe positif dans diverses dystrophies mineures des gonades telles que : retard pubertaire bénin, cryptorchidie et surtout asynergie hypophyso-ovarienne et dystrophie kystique des ovaires.

III. - DÉFORMATION DE MADELUNG

Il est classique de citer cette déformation de Madelung comme une malformation fréquemment rencontrée dans les radiographies du squelette des syndromes de Turner. En fait, l'analyse d'une abondante littérature ne nous a permis que de retrouver les deux observations originales de Lisser. C'est pourquoi nous jugeons utile d'insister sur la découverte de ce syndrome dans notre observation n° 2 (fig. 14 et 15).

Madelung a décrit en 1878 une déformation qui fut désignée après lui comme une « subluxation spontanée de la main en avant ».

En fait, il ne s'agit pas d'une lésion articulaire mais d'un trouble de la croissance au niveau de l'extrémité distale du radius. L'examen clinique met en évidence un déjettement antérieur (en baïonnette) de la main par rapport à l'avant-bras, avec saillie dorsale de la styloïde cubitale luxée en arrière. La diaphyse radiale est incurvée dans le sens dorso-latéral (radius curvus).

L'examen radiographique montre un radius curvus, une inclinaison importante des surfaces articulaires du radius en direction du cubitus avec diastasis radio-cubital inférieur. Il y a en fait plus qu'un diastasis puisque la tête cubitale est luxée et fait saillie en arrière du fait de la déformation en baïonnette. Il en résulte que les os de la rangée supérieure du carpe, au lieu de former un arc régulier, dessinent un angle dont le sommet formé par le semi-lunaire s'enfonce en coin entre le radius et le cubitus. De profil, la saillie postérieure de la tête cubitale est particulièrement évidente.

La déformation de Madelung est une affection héréditaire de type dominant. Elle est bilatérale. Elle peut s'associer à une brachydactylie, fait que nous relevons dans notre observation,

et exister déjà à la naissance, ce qui semble être aussi le cas chez notre malade. Il est aussi écrit que ce syndrome ne se manifeste qu'à partir de 10-12 ans et qu'il s'accuse en vieillissant ; l'aspect radiographique de notre malade ne s'est pas modifié de 1951 à 1961.

Du point de vue du diagnostic, il est important de distinguer : certaines images de pseudo-Madelung secondaires à une fracture de l'apophyse radiale, l'exostose cartilagineuse multiple de Bessel-Hagen quoique très différente avec son agénésie de l'extrémité inférieure du cubitus. Des altérations ressemblant à la déformation peuvent se voir dans la dysostose de Pfaundle-Hurler (Seyss R. cité par A. Kohler) et la dyschondrostéose (iconographie de M. Lamy et P. Maroteaux).

IV. - ANOMALIE MORPHOLOGIQUES RACHIDIENNES

A. — *L'épiphysite vertébrale*

évolutive ou à l'état de séquelles est retrouvée dans 10 de nos 15 observations. Cette constatation n'est pas nouvelle ; on la retrouve dans 5 des 11 observations d'Albright et Del Castillo, en 1947, comptait cette chondrodystrophie parmi les signes cardinaux du syndrome « ovaire rudimentaire ».

Cette dystrophie siège aux épiphyses vertébrales, c'est-à-dire aux plaques qui recouvrent les plateaux vertébraux. Elle survient chez le grand enfant et l'adolescent, quelquefois l'adulte jeune car la soudure totale des noyaux vertébraux est la plus tardive du squelette.

Les manifestations fonctionnelles à type de fatigabilité douloureuse atténuée par le repos et exagérée par la station debout prolongée sont classiques mais dans un pourcentage de cas important, cette anomalie acquise est une découverte radiologique fortuite sans signe clinique. Dans 8 de nos observations il en était ainsi ; quant aux signes cliniques des 2 autres malades, en dehors d'une discrète cyphose et de quelques douleurs calmées par le repos, aucun autre élément n'attirait l'attention.

Les clichés radiographiques (fig. 16) montrent l'irrégularité, l'aspect frangé des plaques épiphysaires recouvrant les plateaux vertébraux. Ceux-ci apparaissent parfois feuilletés ; leurs extrémités antérieures et postérieures présentent des logettes inhabitées ou floues.

Le bord antérieur de la vertèbre est légèrement diminué de hauteur. Au maximum, on note des hernies marginales antérieures et postérieures, un aspect cunéiforme des corps

FIG. 14 et 15. — OBS. 2

1. — DEFORMATION DE MADELUNG

Sur les clichés *de face,* on retrouve tous les éléments décrits dans le texte :

Radius curvus,

Diastasis radio-cubital dans lequel s'enfonce la première rangée du carpe.

Déformation de l'épiphyse radiale.

Sur les clichés *de profil :*

La situation et la saillie postérieure du cubitus,

L'aspect en baïonnette avec « subluxation » de la main en avant.

2. — Noter le SIGNE DU 4e METACARPIEN positif à gauche, négatif

vertébraux et quelquefois même un affaissement vertébral ; ces deux dernières lésions étant responsables de la cyphose qui se voit alors.

L'épiphysite vertébrale apparaît donc très fréquente dans les dysgénésies gonadales, car il convient de préciser que nous avons été sévère dans nos interprétations radiologiques, excluant les observations qui ne présentaient pas plusieurs éléments de la séméiologie radiologique de ce syndrome. Comme nous le verrons plus loin, plutôt que d'une épiphysite vraie, il semble s'agir d'une chondro-dystrophie supplémentaire associée à la dysgénésie gonadale.

B. — *Troubles de la statique vertébrale :*

La scoliose vraie, mais mineure sans déformation clinique manifeste ni gibbosité est présente dans toutes nos observations, à l'exception de l'une d'entre elles. En effet, il ne s'agit nullement d'une « attitude scoliotique » telle qu'on la rencontre chez l'enfant d'âge scolaire.

• Au point de vue radiologique, la déformation latérale du rachis s'associe à une rotation des corps vertébraux autour d'un axe vertical. Cette rotation des corps vertébraux est telle que du côté de la concavité de la scoliose, la face latérale de la vertèbre tend à tourner en avant et, inversement, la face latérale du côté de la convexité de la scoliose regarde plus ou moins franchement en arrière.

Cependant, jamais nous n'avons observé de gibbosité, cela est d'ailleurs bien classique ; en revanche, cette scoliose est souvent compensée, entraînant l'apparition de courbures dites de compensation qui, fait particulier, ne s'accompagnent pas de rotation de corps vertébraux.

Dans quelques observations, nous retrouvons une cyphose dorsale légère, vraisemblablement en rapport avec l'ostéochondrite vertébrale ou la scoliose, parfois compensée par une exagération de la lordose lombaire. Les troubles de la statique vertébrale ne reconnaissent pas encore d'étiologie satisfaisante, la déformation des corps vertébraux mise à part, aussi garde-t-elle toujours le qualificatif d' « essentielle ».

C. — *Les autres anomalies rencontrées au niveau du rachis :*

Nous avons, dans nos observations et dans le tableau VIII, consigné les diverses anomalies rencontrées, parmi lesquelles nous retrouvons : des anomalies transitionnelles de la charnière lombo-sacrée dans 3 observations, un spina bifida occulta de L5 ou S1 dans 5 observations, des apophyses transverses de C7 costiformes dans 5 cas, une hypogénésie sacrée dans deux cas. Ces constatations sont trop banales pour s'y attarder mais il

convient d'ajouter des faits négatifs : nous n'avons jamais observé de blocs congénitaux, ni de syndromes dysraphiques ni de polydyspondylie.

V. - ANOMALIES MORPHOLOGIQUES AU NIVEAU DU CRANE

Si les formes, les dimensions, la structure du crâne n'offrent rien de particulier à signaler, nous avons été frappés par deux faits : l'aspect de la selle turcique et la présence d'une légère hyperostose frontale interne dans la plus grande partie de nos observations, comme le montrent nos illustrations (fig. 17, 18).

La selle turcique est petite, fermée avec des clinoïdes saillantes qui parfois sont dirigées en avant, vers les clinoïdes antérieures. Cet aspect que nous retrouvons dans 11 observations a été retrouvé par d'autres auteurs qui n'y ont donné que peu d'importance. Seul Albeaux-Fernet avait insisté sur cet aspect radiologique, l'intégrant dans le cadre des lésions de la base du crâne, éventuellement responsable en partie des lésions de la dysgénésie gonadale, suivant en cela l'hypothèse de Ferrier et Coujard.

Lors de l'examen nécropsique de notre observation 9, nous avons prélevé la selle turcique dont l'examen *de visu* confirme absolument l'image radiographique ; en revanche, l'examen minutieux de la base du crâne nous a révélé son intégrité absolue, ni kyste séreux, ni arachnoïdite.

L'hyperostose frontale interne, nous l'avons remarquée dans 7 de nos observations. Nous l'avons bien distinguée des impressions digitiformes qui existent d'ailleurs quelquefois.

Cette hyperostose est le fait de la dure-mère qui, représentant le périoste de la couche interne des os du crâne, forme au niveau de la table interne des masses osseuses irrégulières. Dans nos observations, il s'agit de formes peu avancées encore, mais cette constatation mérite d'être signalée parce qu'elle est peu banale à cet âge. L'association dysgénésie gonadale et hyperostose frontale interne n'est pas pour nous étonner, celle-ci devant être considérée comme un signe dégénératif, abstraction faite de toute considération étio-pathogénique. Warter J. en 1952, avait noté l'association de l'hyperostose frontale interne avec une autre anomalie gonadale, la dysgénésie des tubes séminifères, mettant en exergue l'association d'hypogénitalisme et d'hyperostose cranienne. Nous avons nous-mêmes constaté ce fait dans plusieurs syndromes de Klinefelter, mais cette relation déborde le cadre de notre exposé. Notre Maître J. Vague, étudiant à maintes reprises cette hyperostose cranienne interne, l'interprétait, dès 1919, comme étant un caractère dystrophique parmi d'autres capables de s'associer à des états d'intersexualité.

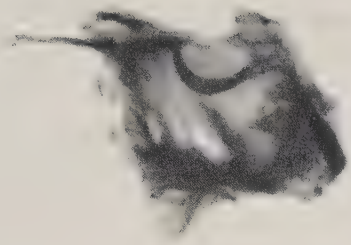


FIG. 17. — OBS. 9
PIECE ANATOMIQUE. Taille réelle
La selle turcique est petite, avec des clinoïdes postérieures saillantes. Les rapports ayant été conservés, les dimensions sont vraies.

FIG. 18
Ce cliché montre :
— des apophyses clinoïdes postérieures saillantes et volumineuses, ainsi qu'une selle turcique du type « fermé » ;
— une ébauche d'hyperostose frontale interne.

VI. - LES AUTRES ANOMALIES MORPHOLOGIQUES RENCONTRÉES

Leur énumération est fastidieuse, mais leur importance n'est pas négligeable puisqu'elles constituent les éléments les plus fréquemment rapportés du syndrome dystrophique de la dysgénésie gonadale. Les anomalies qui nous ont parues les plus importantes ont été décrites ci-dessus. Il nous reste à citer l'aspect du bassin qui est moins large que le bassin féminin normal ; il présente une morphologie dite infantile ou masculine. Les cols fémoraux sont souvent courts et trapus, bien plus que ne le voudrait le nanisme. Le cubitus valgus, signe clinique si important et si fréquemment rapporté, n'est en général pas accompagné de trouble anatomique patent, tout au moins visible à la radiographie. Il en est de même du genu valgum si souvent rencontré et du genu varum beaucoup plus rare. Pour être complet, nous devons ajouter que notre inventaire radiologique a permis de trouver deux cas de radius curvus bilatéral, une déformation modelante radio-cubitale, une hypertrophie de la tubérosité bicipitale du radius, une malformation subluxante coxo-fémorale, une anomalie de l'articulation sacro-iliaque, une déformation bilatérale de l'axe de l'humérus, un bloc congénital de la 2e rangée du carpe, un cubitus récurvatus bilatéral, des impressions digitiformes fréquentes. Le polymorphisme et la variabilité des anomalies morphologiques sont dues uniquement à la diversité de leur siège. Elles sont en général à peu près symétriques et limitées à 2 ou 3 segments. Enfin, nous sommes frappés par leur fréquence chez les sujets à chromatine sexuelle négative et leur absence ou pauvreté chez des sujets à chromatine positive.

TABLEAU VIII

Observation	Chromatine sexuelle	Taille (cm)	Signe du 4e métacarpien	Brachy-dactylie	RACHIS			CRANE		Diverses anomalies
					Scoliose	Epiphysite	Ostéoporose	H.F.I.	Selle turcique petite, fermée ; clinoïdes postér. saillantes.	
1	+	147		+	+		+ + +			
2	—	139	+		+	+	+ +	+	+	+
3	+	143	+		+		+ + +	+	+	
4	—	138	+	+	+		0	+		+
5	—	136	+		+	+	+ +		+	
6	—	137	+		+	+ +	+ +		+	+
7	+	172	+	+	+		+ +	+		
8	—	143	+		+		+ + +	+	+	+
9	—	136	+		+	+ +	+ +	+	+	+ +
10	—	145			+	+	+ +		+	
11	—	135	+	+	+	+	+ + +		+	
12	+	158	+		+		+	+	+	
13	+	134		+		+	+		+	+
14	—	131		+	+	+	+ +			+
15	—	127		+	+	+	+	+	+	+

DISCUSSION ET ÉTIO-PATHOGÉNIE

I. - TROUBLES DE LA CROISSANCE OSSEUSE

A) Rappel physiologique de la croissance des os longs

I. — Le cartilage de conjugaison séparant l'épiphyse de la diaphyse est formé de plusieurs assises de cellules cartilagineuses qui par transformations successives vont donner l'os diaphysaire.

On distingue de l'épiphyse à la diaphyse :

- le cartilage hyalin reposant sur l'os épiphysaire ;
- le cartilage sérié, reconnaissable à l'aspect des cellules disposées en pile de monnaie ;
- le cartilage hypertrophique où par définition les cellules ont acquis un volume supérieur ;
- le cartilage dégénéré qui est pénétré par les axes conjonctivo-vasculaires, lesquels entraînent la destruction du cartilage et la formation de travées osseuses.

Le cartilage de conjugaison, à la structure histologique complexe, peut fonctionnellement être divisé en 2 secteurs : l'un de prolifération cellulaire, responsable de la croissance, localisé au cartilage sérié, l'autre de transformation en travées osseuses, localisé aux cartilages hypertrophique, dégénéré et calcifié.

2. — C'est sur ces deux secteurs histologiques que semblent agir les sécrétions hormonales.

Selon le schéma classique, l'hormone somatotrope contrôle la multiplication cellulaire du cartilage sérié, donc l'allongement, les hormones génitales contrôlent la maturation donc la soudure, les hormones thyroïdiennes favorisant les deux processus. A ces notions, il est indisponsable d'apporter quelques précisions supplémentaires.

• L'hormone somatotrope agit directement sur le cartilage de conjugaison et sur le tissu conjonctif sous-périosté, stimulant l'ostéogénèse à ce niveau, mais seule l'action sur le cartilage de conjugaison sera envisagée ici. Cette action est donc directe, non seulement sur le cartilage sérié avec multiplication des cellules mais encore sur le cartilage hypertrophique dont elle

favorise l'accroissement et la dégénérescence ainsi que l'hyperplasie conjonctivo-vasculaire ; la multiplication des ostéoblastes est elle-même favorisée.

Des preuves de ces faits sont apportées par l'expérimentation (Evans, Simpson) et par la clinique. A côté du gigantisme et du nanisme hypophysaire, il nous plaît de signaler les cas d'eunuchoïdisme vrai observés chez l'homme secondairement à un traumatisme de l'enfance ou d'ordre rituel. Dans ces derniers cas, le squelette de ces sujets, aux proportions macroskèles, subit cependant, après un retard certain, une maturation complète ; nous pouvons au moins conclure que la maturation peut se faire en l'absence des stéroïdes génitaux. Au point de vue expérimental, contrairement à ce qui se passe pour les autres hormones, la somathormone possède, pour agir, une spécificité d'espèce ; les préparations animales n'ont aucune action sur la croissance de l'homme, bien que quelquefois elles entraînent certaines réponses métaboliques. Il est bien connu que lorsque la même hormone protidique est isolée de tissus d'aspects différents, ces produits ne sont pas nécessairement identiques au point de vue chimique. On connaît aujourd'hui (C.-H. Li et ses collaborateurs) certains caractères physico-chimiques de l'hormone somatotrope de plusieurs espèces animales et de l'homme. Cette spécificité d'espèce est aussi présente dans les réactions immunologiques. C.-H. Li, à partir de gamma-globulines purifiées du sérum de lapin anti-somathormone humaine, a utilisé un test de précipitation qui lui a permis de doser la quantité d'hormone existant dans une hypophyse (5,7 mg en moyenne) et dans le sérum lyophylisé d'acromégales. Si nous citons ce fait, c'est qu'il serait intéressant de pouvoir doser le taux d'hormones circulantes dans le sérum des nanismes turnériens.

• Les hormones thyroïdiennes. Leur action est assez obscure ; on ne sait si elles agissent directement sur le cartilage de conjugaison ou bien par l'intermédiaire de l'anté-hypophyse dont elle faciliterait la synthèse hormonale ou la sécrétion. En effet, l'hormone somatotrope rétablit la croissance de l'animal thyréoprive alors que les extraits thyroïdiens sont sans action dans le nanisme hypophysaire. En fait, pour rétablir la croissance des animaux thyréoprives, les doses d'hormones somatotropes doivent être d'environ 25 fois supérieures aux doses habituelles ; d'autre part, la thyroïde augmentant les processus d'oxydation de toutes les cellules de l'organisme, cette action semble porter en particulier sur le cartilage de conjugaison, stimulant la prolifération du cartilage sérié et la maturation du cartilage hypertrophique. Il semble que la thyroïde et l'hypophyse agissent en synergie au niveau du cartilage de conjugaison.

• Les hormones génitales classiquement ont une influence sur le cartilage hypertrophique et entraînent la maturation osseuse. Ces faits sont prouvés par la clinique, eunuchoïdisme des insuffisances génitales et des castrations pratiquées dans l'enfance, maturation et soudure prématurée dans les pubertés précoces et confirmées par l'expérimentation.

Cependant Kenyon et ses collaborateurs émettent l'opinion que les androgènes ont deux actions différentes sur les cartilages de conjugaison : l'une de croissance dans les premières années de la vie, l'autre de maturation après la puberté, lorsque les androgènes sont abondants.

Lichtwitz et ses collaborateurs ont repris cette hypothèse, à la lumière d'une expérimentation portant sur les réponses histologiques de l'hypophyse et du cartilage de conjugaison à l'injection de petites doses de stéroïdes génitaux. Ils aboutirent aux conclusions suivantes : si, à haute dose, les stéroïdes génitaux ont une action directe tissulaire sur le cartilage hypertrophique et par conséquent sur la maturation, à petites doses, ils ont une influence sur le cartilage sérié par l'intermédiaire de l'hypophyse dont ils excitent les cellules éosinophiles. Ainsi s'expliqueraient les poussées de croissance des périodes prépubertaire et pubertaire ; de plus, à mesure que la concentration des stéroïdes génitaux augmente, d'une part l'hypophyse n'est plus excitée mais freinée, selon la loi courante de l'hormonologie, d'autre part la maturation du cartilage hypertrophique devient prédominante. Ces conclusions ont été utilisées dans le traitement des retards de croissance, comme nous le verrons plus loin.

B) **Hypothèses étio-pathogéniques**

A la lumière de ce rappel physiologique, le nanisme turnérien ne peut être dû qu'à un déficit hormonal ou bien à un trouble de la réceptivité tissulaire au niveau des cartilages de conjugaison. En effet, de toute évidence, les facteurs métaboliques peuvent être éliminés d'emblée. *Le déficit hormonal* fut la première hypothèse soulevée. L'aplasie gonadale et l'infantilisme, mieux que les dosages hormonaux, affirmaient l'absence des stéroïdes génitaux, mais ce déficit devait entraîner un eunuchoïdisme (tel celui de notre observation 7), au lieu d'une hypotrophie staturale. On évoqua donc le rôle éventuel des petites doses d'hormones génitales en tant qu'excitant de la somathormone. Il est en effet possible que dès la naissance, ou tout au moins avant la puberté, une quantité minime d'androgènes ou d'œstrogènes circulant existe chez l'enfant, sans qu'il en existe de preuves formelles. Dans la dysgénésie gonadale, cette sécrétion n'existant pas, il s'ensuivrait un déficit d'hormone

somatotrope, peut-être responsable du trouble de la croissance. C'était, en fait, renoncer à la gonade pour mettre en cause l'hypophyse, principal facteur de croissance.

L'impossibilité de doser la somathormone circulante, comme l'inactivité des préparations hormonales animales sur la croissance, interdisant un traitement substitutif éventuel, autorisait toutes les hypothèses. Cependant, de nombreux faits plaident contre le déficit hypophysaire. Il n'existe pas d'insuffisance des autres stimulines hypophysaires, le fonctionnement des glandes périphériques est normal, y compris la thyroïde, la phosphorémie et l'hypoglycémie provoquée considérées comme témoin de l'activité somatotrope sont toujours normales, enfin le taux de la F.S.H. est très élevé, prouvant les capacités de la glande à répondre d'une façon excessive à l'absence de l'organe cible.

Nous nous permettons d'ajouter un argument clinique : le nanisme turnérien diffère totalement du nanisme hypophysaire, comme nous l'avons vu précédemment. Les différences portent sur la brièveté de la taille et le retard de maturation, bien plus grands dans l'insuffisance hypophysaire que dans la dysgénésie gonadale, sur l'hypotrophie musculaire, absente dans tous les cas de dysgénésie gonadale, ceci prouvant peut-être que les propriétés anabolisantes de la somathormone sont présentes.

En dernière analyse, reste la possibilité d'*un trouble de la réceptivité tissulaire*. Celle-ci peut être interprétée de deux façons, soit trouble de la réceptivité d'origine sympathique selon l'interprétation de R. Coujard, soit dystrophie congénitale du cartilage de conjugaison. Selon R. Coujard, le sympathique exerce une remarquable influence sur la croissance des tissus, « étant un facteur important de la morphogénèse, sans lequel la croissance est plus ou moins « déréglée ». L'action du sympathique serait possible grâce à la notion de réceptivité tissulaire, ou plus précisément grâce à l'existence de récepteurs locaux sensibles aux hormones, d'où la notion de « sensible locale » de Champy et Coujard sur laquelle agit le sympathique. De cela il résulte que l'hormone, en général sans spécificité zoologique d'ailleurs, ne joue qu'un rôle d'excitant banal ; la « sensible locale », par contre, est responsable de l'aspect définitif et de la forme spécifique propre à chaque individu, elle est donc sujette à des variations nombreuses dont la formule génique est, à notre avis, responsable.

Si cette théorie est séduisante en général, les preuves expérimentales et à plus forte raison cliniques sont difficiles à obtenir. En ce qui concerne la dysgénésie gonadale, Coujard cite les observations de Ferrier et Guillaume, auxquelles on peut

ajouter celles d'Albeaux-Fernet, portant sur la constatation de kyste supra-sellaire ou d'arachnoïdite de la base, créant une inhibition du développement, l'intervention chirurgicale ayant suffi à libérer la « sensible locale » qui répondit alors à l'hormone. En fait, cette réponse, en ce qui concerne la taille, fut de 1,5 à 4 cm.

Pour notre part, comme nous l'avons déjà signalé, à la région infundibulaire et la base du crâne étaient normales. *Quant à l'examen histologique de l'hypophyse « les coupes* « pratiquées nous montrent une hypophyse très richement vas- « cularisée, présentant des zones véritablement angiomateuses. « La pars nervosa est assez lâche ; l'anté-hypophyse comporte « des cellules chromophiles et chromophobes en proportion « normale. Tous ces éléments sont disposés en nappes sillonnées « de travées conjonctives très fines et on ne note pas de modi- « fications pathologiques évidentes à leur niveau. En conclu- « sion : hypophyse de structure normale ; le seul élément « notable est représenté par une congestion intense, qui est « peut-être due au prélèvement ou à la mort. »

Reste donc la théorie suivant laquelle l'absence de réponse tissulaire est due à une dystrophie du cartilage de conjugaison. Cette hypothèse est acceptée par la plupart des auteurs ; en fait, le mot dystrophie cache notre ignorance et bien que l'on s'accorde à reconnaître qu'elle est d'origine génétique, la solution du problème qu'elle pose n'est pas davantage soupçonnée.

— En conclusion, nous pensons que le trouble de la croissance osseuse est secondaire à la dystrophie du cartilage de conjugaison, essentiellement responsable du trouble de la réceptivité tissulaire aux facteurs de croissance.

Nous n'éliminons pas formellement l'insuffisance fonctionnelle secondaire en somathormone. En effet, quelques arguments plaident en faveur de cette hypothèse. Deux communications orales au I^er^ Congrès International d'Endocrinologie en 1960 ont retenu notre attention : Henneman P.-H. dans un cas de nanisme hypophysaire, Escamilla R.-F. dans un cas de syndrome de Turner ont utilisé l'hormone de croissance hypophysaire humaine et obtenu un accroissement de la taille fort intéressant. D'autre part, nous reprenons volontiers l'argument déjà ancien suivant lequel la sécrétion de F.S.H. exagérée entraîne un épuisement relatif de la fonction somatotrope, par ailleurs non excitée par la sécrétion gonadale.

II. - TROUBLE DE LA STRUCTURE OSSEUSE

L'étio-pathogénie de l'ostéoporose est, en général, considérée acquise. Depuis l'interprétation de l'ostéoporose post-ménopausique par Albright F. et Reifenstein E.-C., il est classique d'invoquer la théorie de la privation hormonale. Cependant, si cette hypothèse est très tentante, une série de faits rend difficile son acceptation sans réserves.

La conception d'Albright F. et Reifenstein E.-C. part du principe que l'organisme humain sécrète non seulement des facteurs stimulant l'activité des ostéoblastes mais aussi des hormones qui inhiberaient cette fonction. Normalement, les possibilités de régénération de l'os sont en équilibre entre ces deux facteurs. Les facteurs stimulant l'activité des ostéoblastes seraient les facteurs mécaniques, les stéroïdes génitaux et les androgènes surrénaux ; les inhibiteurs des ostéoblastes seraient la cortisone et le cortisol essentiellement et d'autres facteurs tels que l'insuffisance d'apport protidique. Lorsque les facteurs anaboliques sont déficients ou bien lorsque les facteurs cataboliques dominent, il y a ostéoporose. Si l'on considère ce schéma, l'ostéoporose des dysgénésies gonadales doit être attribuée à l'absence des stéroïdes génitaux puisque tous les facteurs autres sont apparemment normaux. Mais alors que l'ostéoporose qui suit une castration chirurgicale met plusieurs années pour se constituer, dans certaines de nos observations nous la constatons dès l'âge de la puberté, c'est-à-dire dès l'instant où cette imprégnation hormonale commencerait chez un individu normal.

D'autre part, cette ostéoporose semble peu évoluer, la transparence osseuse restant identique pendant plusieurs années malgré l'absence d'imprégnation hormonale. Si ces malades reçoivent un traitement hormonal substitutif, celui-ci n'améliore pas la déminéralisation du squelette ou tout au moins son hypertransparence et les épreuves dynamiques de surcharge calcique ne sont pas améliorées (4 cas observés par nous-même). D'ailleurs, il semble utile de rappeler qu'au cours des ostéoporoses post-ménopausiques, les mêmes constatations peuvent souvent être faites et si les signes fonctionnels dans ces cas disparaissent après traitement hormonal, la radiologie ne constate pas d'augmentation de la densité osseuse. Bien que l'action des hormones sexuelles ne fasse aucun doute, l'explication n'est pas aussi simple que le voudraient les propositions d'Albright et Reifenstein. Les œstrogènes, par leurs propriétés anabolisantes, agissent sans doute sur la matrice protéique de l'os, mais leurs propriétés récalcifiantes semblent nulles.

Lisser en 1947, puis Hoffenberg et Jackson en 1957, Elliott en 1959 rapprochent l'ostéoporose des dysgénésies gonadales de l'*osteogenesis imperfecta tarda.*

Cette hypothèse nous paraît séduisante puisqu'elle met l'accent sur la nature dystrophique des perturbations de la structure de l'os, de sorte que l'ostéoporose de la dysgénésie gonadale pourrait être interprétée comme une dystrophie des cellules ostéoblastiques construisant des travées osseuses grêles du fait de leur déficience.

Pour soutenir son point de vue, Hoffenberg affirme avoir observé des sclérotiques bleues dans quelques cas de dysgénésies gonadales ; la surdité a quelquefois aussi été rapportée ; Elliott a retrouvé un taux de phosphatases élevé. Cependant, il est classique de dire que dans le syndrome de Lobstein, les examens biologiques phospho-calciques sont normaux. Nous avons pu pratiquer une épreuve dynamique de charge calcique chez un malade de notre Maître le Professeur Recordier, qui associait sclérotiques bleues, surdité, déformation cranienne et trouble de la structure osseuse ; l'hypercalciurie provoquée montrait une élimination urinaire de 75 % dans les 9 heures et le test à la vitamine D_2 une élimination urinaire majorée de 65 %.

En conclusion, l'ostéoporose de la dysgénésie gonadale nous semble pouvoir être considérée comme une insuffisance congénitale de l'activité ostéoblastique à laquelle l'insuffisance de sécrétion hormonale génitale semble devoir, *a priori*, s'ajouter chez les sujets adultes.

II. - LES ANOMALIES MORPHOLOGIQUES

A) L'anomalie tibiale supérieure

Nous ne pensons pas qu'il s'agisse ici d'une épiphysite ou d'une ostéochondrite, selon que l'on préfère un terme à l'autre, telle qu'en réalise le syndrome d'Osgood-Schlatter ou le syndrome de Blount au niveau de l'extrémité supérieure du tibia. Nous avons déjà vu les différences cliniques et radiologiques qui existent entre l'anomalie tibiale supérieure et l'ostéochondrose déformante du tibia de Blount. Au point de vue étio-pathogénique, l'anomalie tibiale supérieure doit être considérée comme une dystrophie isolée du cartilage de conjugaison responsable d'un défaut structural de l'ossification trabéculaire et de troubles morphologiques qui s'ensuivent essentiellement au niveau de l'extrémité supérieure du tibia et indirectement sur les condyles fémoraux.

Les séquences des troubles peuvent être schématisées de la façon suivante :

• Le cartilage de conjugaison proximal du tibia est dystrophique, au même titre que tous les cartilages diaépiphysaires du nanisme turnérien.

• L'axe des forces de pression passant par les genoux est sans doute responsable de la « déformation modelante » qu'est, en fait, l'anomalie tibiale supérieure. En effet, l'élargissement et l'aspect convexe vers le haut du cartilage de conjugaison en sont les témoins et la traduction osseuse en est l'élargissement de la métaphyse et de l'épiphyse. La soudure épiphyso-métaphysaire réalise l'aspect en promontoire ou en enclume de notre description.

• L'axe des forces de pression doit passer par le plateau tibial interne, expliquant ainsi son aplatissement et la situation interne de la déformation en enclume ; la déformation secondaire des condyles fémoraux semble expliquée par la morphologie des plateaux tibiaux eux-mêmes, le condyle interne, saillant, épousant la concavité et l'obliquité du plateau tibial interne, le condyle externe aplati s'adaptant aux nouvelles forces de pression.

Pourquoi cette anomalie est-elle localisée aux genoux ? Deux causes nous semblent favorisantes : le genou est une des articulations portantes les plus soumises aux forces de pression du poids du corps ; ces pressions sont réparties en fait sur deux articulations fémoro-tibiales et il existe une disproportion entre la tâche qui leur est demandée et la faible résistance dont elles disposent. Une grande partie de la pathologie du genou est secondaire aux troubles de la statique. Nous pensons donc que la laxité ligamentaire, trouvaille ordinaire dans la dysgénésie gonadale, entraîne volontiers un genu valgum d'ailleurs physiologique dans l'enfance, qui, transportant des forces de pression en dedans, déclenche l'anomalie tibiale supérieure. Mais celle-ci n'est possible qu'en raison de la dystrophie du cartilage de conjugaison, qui constitue le vrai facteur de l'anomalie tibiale supérieure.

L'explication de l'exostose de l'angle inféro-interne métaphysaire est plus difficile. Est-elle une exostose banale secondaire au processus pathologique qu'est la déformation tibiale supérieure ou bien doit-on l'intégrer dans le cadre d'une maladie exostosante à localisation unique ?

En l'état de nos connaissances, le choix entre ces deux hypothèses ne peut être que gratuit ; mais l'existence de cette exostose est à rapprocher des exostoses cartilagineuses de l'observation n° 8 qui existent au niveau des deux os de la jambe, alors que l'anomalie n'est qu'unilatérale, et de la déformation de Madelung de notre observation n° 2, que M. Lamy

et P. Maroteaux retrouvent dans une de leurs observations de dyschondrostéose (variété de nanisme micromélique). Tous ces faits nous amènent à rapprocher la chondrodystrophie de la dysgénésie gonadale des chondrodystrophies génotypiques.

B. — La déformation de Madelung, la brachydactylie et l'autre chondrodystrophie qu'est l'épiphysite vertébrale viennent à l'appui de notre hypothèse. A propos de la brachydactylie, nous voudrions parler de l'association de pseudo-pseudo-hypoparathyroïdisme et de syndrome de Turner (Engel E.). On sait que le pseudo-pseudo-hypoparathyroïdisme est un syndrome qui groupe un certain nombre d'anomalies congénitales : hypotrophie staturale avec hypertrophie pondérale, face arrondie, lésions diverses de dyschondroplasies dont la plus fréquente est la brachydactylie. L'étude de nos observations de dysgénésie gonadale nous montre que la constatation d'anomalies squelettiques du type pseudo-pseudo-hypoparathyroïdisme n'est pas rare mais fréquente.

C. — Quant aux autres nombreuses anomalies morphologiques que nous avons retrouvées dans les dysgénésies gonadales, il serait fastidieux et inutile de les étudier séparément. En effet, elles ne possèdent pas de particularités étiopathogéniques mais au contraire un dénominateur commun : la perturbation de la formule génique.

En effet, l'évolution, le rythme et les particularités de l'ossification, comme la forme et la structure des os jusque dans leur plus petit détail sont conditionnés par des facteurs génotypiques. Si l'on ignore presque tout de l'action de ces gènes, leur individualisation n'est pas une chimère et nous voudrions citer en terminant l'observation de Turpin R., Lejeune J., Lafourcade J., Gautier M. à propos d'un cas de polydyspondylie, dont l'étude du cariotype a montré 45 chromosomes du fait de la fusion centrométrique de 2 chromosomes dont les auteurs précisent les caractères.

IV. - SYNTHÈSE ÉTIO-PATHOGÉNIQUE

Les troubles squelettiques que nous avons étudiés ne sont qu'une partie du syndrome dystrophique qu'est la dysgénésie gonadale. Si la discussion analytique nous a permis de préciser certains points, une vue synthétique est nécessaire. Le problème est de savoir si la dysgénésie gonadale et les diverses anomalies associées sont causés par un défaut génétique ou par des facteurs nocifs de l'environnement maternel de l'œuf ou de l'embryon ; autrement dit, y a-t-il trouble de la formule génique ou phénocopie ?

En faveur de la phénocopie plaident les reproductions expérimentales d'anomalies morphologiques, les expériences de Jost et les hypothèses de Witchi qui situent le trouble embryonnaire entre la 4e et la 7e semaine de la période embryonnaire.

En faveur de l'origine génique plaident quelques observations de cas familiaux ou de jumeaux avec dysgénésies gonadales ; ces observations, de même que la consanguinité, sont cependant rares et ne constituent pas un argument suffisant. En revanche, la découverte du sexe chromosomique a mis l'accent sur l'existence de l'aberration chromosomique. Il semble donc que l'origine génétique soit aujourd'hui admise, tout au moins dans les cas avec anomalies de la formule chromosomique de type XO. L'absence d'un chromosome X ou Y peut-elle expliquer la dysgénésie de la gonade, les troubles squelettiques et les autres anomalies morphologiques ?

Il est impossible de répondre à cette question. Hoffenberg et Jackson considèrent que le polymorphisme des syndromes de Turner est génétiquement expliqué par la mutation de 3 gènes différents portés par un même chromosome : le gène I, responsable de la dysgénésie de la gonade ; le gène S, de la brièveté de la taille ; le gène A, des diverses anomalies congénitales. Certains auteurs peuvent retrouver là une hypothèse expliquant les dysgénésies gonadales sans nanisme. En effet, l'absence de dystrophie cartilagineuse (gène S normal) permet de comprendre l'aspect eunuchoïde avec macroskélie des sujets à taille normale ou exagérée présentant une dysgénésie gonadale indiscutable.

Wilkins, considérant que la mutation concomitante de trois gènes est une éventualité difficile à admettre, envisage la mutation d'un seul gène dont l'action pléiotropique expliquerait toutes les anomalies.

Récemment, Tanner, Prader, Habich et Ferguson-Smith ont émis l'hypothèse suivant laquelle les gènes situés sur le chromosome Y auraient un rôle important dans la croissance osseuse et plus particulièrement dans la maturation osseuse. Nous nous permettrons de discuter leur raisonnement.

Ces auteurs attribuent aux gènes situés sur le chromosome Y un rôle important dans la croissance osseuse et plus particulièrement dans la maturation osseuse. On sait que la maturation osseuse est plus avancée chez la femme que chez l'homme et ceci depuis la naissance jusqu'à l'âge adulte. Tanner et ses collaborateurs ont étudié l'âge osseux des syndromes de Klinefelter à formule XXY et des syndromes de Turner XO ;

dans le premier cas, l'âge osseux montre un retard de maturation osseuse assez important, alors que dans le second le retard est discret. En extrapolant, ils émettent l'hypothèse que les gènes du chromosome Y sont la cause de la différence, entre sujets masculins et féminins, portant sur la maturation osseuse, donc la taille.

Avant d'aller plus loin, il convient de signaler que les bases du raisonnement ci-dessus sont discutables, car il existe d'une part des syndromes de Turner avec eunuchoïdisme morphologique de formule chromosomique XX et XO, donc sans chromosome Y, d'autre part quelques syndromes de Turner avec nanisme de type chromosomique XY. Par conséquent, les exemples de la pathologie choisis par ces auteurs nous paraissent non démonstratifs. Par ailleurs, il est difficile d'opposer les caractères morphologiques de syndromes très différents ; l'eunuchoïdisme morphologique des syndromes de Klinefelter et le nanisme des syndromes de Turner relèvent, sans doute, de pathogénie différente : déficit discret des stéroïdes génitaux chez l'un, dystrophie vraisemblable cartilagineuse chez l'autre. Tanner et ses collaborateurs mettent en doute le déficit androgénique dans les syndromes de Klinefelter puisque la différenciation sexuelle est faite. Il nous semble qu'il faille différencier déficit et carence ; or il est vraisemblable de penser à la lumière de certains faits physiologiques qu'un déficit seul de la sécrétion hormonale testiculaire détermine des proportions eunuchoïdes.

Toutes ces hypothèses sont à vrai dire peu satisfaisantes. En effet, il nous est difficile, après avoir vu la multiplicité des éléments dystrophiques, ne serait-ce qu'au niveau du squelette, d'admettre qu'un seul gène est responsable. D'autre part, comment expliquer une multitude de gènes pathologiques survenant brutalement dans une lignée puisque l'hérédité n'est vraisemblablement pas en cause (observation de Bahner) ?

Il nous semble que l'explication n'est pas quantitative, mais qualitative, ce qui d'ailleurs, il faut l'avouer, ne résout rien. Quant aux théories génétiques et embryologiques, elles sont compatibles entre elles ; en effet, il est assez séduisant de considérer que l'ensemble des anomalies de la dysgénésie gonadale soit d'origine embryopathique, laquelle embryopathie est le plus souvent d'origine génétique mais peut quelquefois aussi être due à une perturbation de l'environnement maternel réalisant alors une phénocopie.

TRAITEMENT

Il nous faut maintenant parler des possibilités thérapeutiques, réelles quoique limitées. La distinction doit être faite entre le traitement hormonal substitutif qui développe les caractères sexuels secondaires et le traitement des troubles squelettiques.

Le retard statural d'abord, l'ostéoporose ensuite doivent bénéficier de certaines thérapeutiques ; en revanche, devant les anomalies morphologiques, il faut avouer notre impuissance, bien que certaines complications qu'elles entraînent, telle qu'une arthrose dégénérative, puissent être prévenues ou améliorées.

I. - LES MOYENS THÉRAPEUTIQUES

A) Le traitement hormonal substitutif

Il est facile de réaliser une féminisation de ces sujets, de développer leurs voies génitales et de déclencher un cycle menstruel survenant le 27 de chaque mois par exemple, en administrant 50 à 100 γ d'éthinyl-œstradiol du 1er au 25 et 50 mg de prégneninolone du 16 au 25 de chaque mois. La poussée de la toison pubo-axillaire nécessite parfois la méthyl-testostérone : 100 à 200 mg par mois. Ce traitement, une fois institué, doit être poursuivi indéfiniment, sauf intolérance.

B) Le traitement de l'hypotrophie staturale

Tous les auteurs ont obtenu, par des moyens divers, le gain de quelques centimètres ; mais quelle que soit la méthode thérapeutique, celle-ci se heurte à l'épuisement rapide du cartilage de conjugaison dont la dystrophie empêche la croissance.

1. — L'hormone somatotrope du commerce, d'origine animale, est sans effet. La constatation d'Escamilla obtenant un gain de quelques centimètres en utilisant l'hormone d'origine humaine apporte une lueur d'espoir ; mais suivant les données physiologiques vues précédemment, on ne devrait pas obtenir une croissance bien importante.

2. — Les petites doses d'hormones génitales. Selon les conceptions de Lichtwitz et les résultats obtenus par quelques auteurs dans les retards de croissance, la technique d'emploi des hormones sexuelles, à petites doses, ne semble pas illogique.

Les androgènes à la dose de 10 mg par semaine paraîtraient plus efficaces que des œstrogènes, mais les risques de virilisation nous font préférer les hormones féminines suivant le schéma du traitement substitutif.

3. — Les extraits thyroïdiens à faible dose, ou mieux la *thyroxine* à la dose de 1/4 à 1/2 mg par jour, par cures discontinues, peuvent, en association avec les stéroïdes génitaux ou isolément donner quelques résultats.

C) Le traitement de l'ostéoporose

Chez les sujets adultes ou plus âgés, l'administration de substances dites protéino-anabolisantes telles que l'ANDROSTANOLONE-BASE (*) ou les dérivés NOR-TESTOSTERONIQUES, peut favoriser la synthèse de la matrice protéique de l'os et éventuellement la calcification. Ces deux sortes de médications, du fait de leur voie d'introduction, orale pour le premier, parentérale pour les seconds, trouvent des indications respectives et peuvent être administrées en cures discontinues en fonction des signes cliniques.

II. - LES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

A. — Jusqu'à l'âge de la post-puberté, il semble que l'abstention thérapeutique soit justifiée, laissant les potentialités de l'organisme intactes, notamment en ce qui concerne l'hypotrophie staturale ; seule l'administration de quelques gouttes de thyroxine peut être indiquée.

A partir de l'âge de 18 ans environ, un traitement hormonal substitutif peut être administré. Celui-ci peut être conduit de la façon suivante :

Ethinyl-œstradiol, 20 gamma par jour par exemple, en cure continue, associé ou non, suivant les conceptions de chacun, à 25 mg de méthyl-testostérone par semaine, jusqu'à obtention d'une certaine féminisation.

Ce traitement a le double avantage de féminiser et de réaliser l'action éventuelle sur la croissance des faibles doses de stéroïdes génitaux.

Par la suite, l'obtention des cycles menstruels sera déterminée en associant l'éthinyl-œstradiol et la prégneninolone suivant la technique préconisée ci-dessus.

(*) Protona Gremy-Longuet.

B. — Si le sujet est à l'âge adulte, lorsque les cartilages de conjugaison sont soudés, la féminisation et la réalisation des cycles menstruels seront institués d'emblée suivant le schéma classique.

L'indication des protéino-anabolisants associés ou non à l'administration de calcium sera posée en cas d'ostéoporose cliniquement ou radiologiquement suspecte, dès l'âge de 35 ans environ.

III. - RÉSULTATS

Grâce à ce traitement, le développement de la sphère génitale s'accomplit, les caractères sexuels secondaires se développent ainsi que les voies génitales ; les frottis vaginaux traduisent la transformation de la muqueuse vaginale, l'utérus augmente de volume et bientôt s'installent des règles qui se répètent tant que le traitement est poursuivi. La transformation du psychisme et de la personnalité est souvent profonde, justifiant à elle seule la thérapeutique.

En revanche, le traitement n'a que peu d'effets sur l'hypotrophie staturale. Cependant le gain de quelques centimètres est souvent enregistré, compte tenu du fait que ces malades continuent à grandir longtemps après l'âge de la puberté : c'est pourquoi l'abstention thérapeutique n'est pas justifiée.

Quant à l'ostéoporose et à l'arthrose éventuelle consécutive à l'une des malformations congénitales, le meilleur traitement est l'œstrogénothérapie réalisée par le traitement substitutif, à laquelle les protéino-anabolisants peuvent apporter une aide non négligeable.

CONCLUSIONS

La dysgénésie gonadale constitue un syndrome dont la signification et les limites nosologiques sont fondées sur l'embryologie, la détermination génétique et l'anatomie microscopique de la gonade.

A la lumière de ces faits, une classification clinique est adoptée, qui groupe le syndrome de Turner classique, le syndrome de Turner oligodystrophique et les dysgénésies gonadales atypiques. Celles-ci diffèrent du syndrome classique, soit par l'absence d'hypotrophie staturale, soit par l'association de signes d'hyperandrogénie, soit par des menstruations spontanées, le plus souvent éphémères.

L'étude du squelette, illustrée par 15 observations de dysgénésie gonadale, constitue l'objet de notre thèse.

Les troubles de la croissance osseuse comprennent l'étude morphologique du nanisme turnérien et du rare eunuchoïdisme de certaines formes atypiques.

Les troubles de la structure osseuse, analysés par la radiologie, la biologie et quelquefois par l'histologie, doivent être rangés dans le cadre, bien délimité, de l'ostéoporose.

Les anomalies morphologiques sont nombreuses. Il en existe de bien connues :

— au crâne, hyperostose frontale interne, selle turcique petite, de type fermé, avec des clinoïdes postérieures saillantes.

— au rachis, cypho-scoliose, épiphysite vertébrale, dysraphie discrète, anomalie transitionnelle lombo-sacrée.

— aux membres, cubitus valgus, radius curvus, déformation de Madelung classique mais dont, à vrai dire, nous apportons le 3e cas, brièveté de un ou plusieurs doigts ou orteils, brièveté relative du 4e métacarpien.

D'autres le sont moins et parmi celles-ci l'anomalie tibiale supérieure mérite d'être individualisée. Cet aspect radiographique doit être mieux recherché afin de vérifier sa spécificité éventuelle dans les dysgénésies gonadales. Pour l'instant, nos investigations nous conduisent à dire que l'anomalie tibiale supérieure est le propre des dysgénésies de type turnérien classique et oligodystrophique, possédant 9 fois sur 10 une chromatine sexuelle négative.

L'étiopathogénie de ces troubles squelettiques est fondée sur les facteurs de la croissance osseuse, la réceptivité des cartilages de conjugaison, la nature de la structure de l'os et les données de diverses ostéochondrodystrophies. Toutes les anomalies du squelette s'inscrivent dans l'ensemble polydystrophique, génétique, inhérant aux dysgénésies gonadales.

Les possibilités thérapeutiques, enfin, sont réelles, quoique limitées, le traitement hormonal substitutif en étant l'essentiel.

Lu et approuvé,
Le Président de Thèse :
J. VAGUE.

Lu et approuvé,
Le Doyen :
G. MORIN.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur : J. BLACHE.

BIBLIOGRAPHIE

1 — AIMES A. — Maladies et syndromes rares ou peu connus. - Masson, Paris, 1950.

2 — ALBEAUX-FERNET et DERIBREUX J. — Les retards de croissance d'origine cérébrale (à propos des cas étiquetés : syndrome de Turner-Albright). *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1949, 9-10, 424-436.

3 — ALBEAUX-FERNET M., DERIBREUX J., TCHEKOFF F. et BREANT P. — *Presse Méd.,* 1951, 59, 285-290.

4 — ALBEAUX-FERNET M. et DERIBREUX J. — Les dysgénésies ovariennes (à propos de 8 observations personnelles). *Sem. Hôp.,* 1955, 3136-3142.

5 — ALBRIGHT F., SMITH P.H. et FRASER R. — A syndrome caracterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature. *Am. J. Med. Sc.,* 1942, 204, 605.

6 — ALBRIGHT F. et REFENSTEIN E.C. (Jr.). — The parathyroids glands and metabolic bone diseases. - 1 vol., Baltimore, 1948, Williams and Wilkins and Co.

7 — ALTMAN. — *Virchows Archiv. Path. Anat.,* 1930, 276, 455 (in Jost).

8 — ARCHIBALD R.M., FINBY N. et DE VITO F. — Endocrine significance of short metacarpals. *J. Clin. Endocrinol.,* 1959, 10, 1312.

9 — ASHLEY D.J.B. and JONES C.H. — Sex reversal : ovarian tissue associated with male nuclear sex. *Lancet,* 1958, 2, 74.

10 — ATRIA A., SANZ R. et DONOSO S. — *J. of Clin. Endocrinol.,* 1948, 8, 397-405.

11 — AYGALET J.-L. — L'insuffisance du développement statural chez les enfants. *Thèse,* Paris, 1957, n° 1032.

12 — AZERAB E., GRUPPER Ch., NATF J., HOUSSET E. et BOURILLON A. — *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1948, 64, 1148-1153.

13 — BAER W. — Vollkommene Angeborene Aplasie beider ovarien infantiles genitale, viriler habitus. *Zentrbl. f. Gynak,* 1927, 51, 3241-3245 (in Del Castillo).

14 — BAHNER F., SCHWARZ G., HIENZ H.A., WALTER K. — Turner syndrom nit voll Ansgebildeten Sekundären geschlechtsmerkwalen und fertilität. *Acta Endocrinologica,* 1960, 35, 357-404.

15 — BAEBER C.G. — *Amer. J. Roentgen.,* 1939, 42, 438.

16 — BARR M.L. et BERTRAM E.G. — *Nature Lond.,* 1949, 163, 676.

17 — BARR M.L., BERTRAM E.G. et LINDSAY H.A. — *Anat. Rect.* 1950, 107, 283.

18 — BARR M.L. et HOBBS G.L. — *Lancet.* 1954, 1, 1109-1110.

19 — BASSOE H.H. — Familiar congenital muscular dystrophy with gonadal dysgenesis. *J. Clin. Endocrinol.,* 1956, 16, 1614.

20 — BATZENSCHLAGER A. — Les ostéopathies endocriniennes. *Presse médicale* 1959, 67, 1398-1400.

21 — BEAULIEUX. — *Tibia varum* : anomalie de développement de l'extrémité supérieure du tibia. — Thèse Lyon, 1945, n° 113.

22 — BECK et BERTHAUX P. — Intersexualités : aspects pathogéniques et cliniques. — *Sem. Hôp.* Paris, 1960, 36, 1, 14.

23 — BECK H., BERTHAUX P. et VIGNALOU J. — Agenesie gonadique avec sexe chromatinien mâle sans nanisme découvert à l'âge de 70 ans. — *Sem. Hôp.* Paris, 1960, 1, 19.

24 — BERNARD R., MAESTRAGGI P., CASTERET P. — Syndrome de Turner et *pterygium coli.* — *Pédiâtrie,* 1957, 45, 572-573.

25 — BERNARD R., MAESTRAGGI P., CASTERET P. — Syndrome de Turner et *pterygium coli.* — *Arch. Franç. Péd.,* 1957, 14, 896.

26 — BLOISE W., DE ASSIS L.M., BOTTURA C., FERRARI I. — Gonadal dysgenesis (Turner's syndrome) with male phenotype and XO chromosomal constitution. — *Lancet,* 1960, 2, 1059.

27 — BLOUNT W.P. — *Tibia vara :* osteochondrosis deformans tibiale. — *J. Bone and Joint Surg.,* 1937, 19, 129.

28 — Bone as a tissue. — Mac Gran-Hill Book Company, Luc, 1960.

29 — BONNEVIE. — *Arbarzt,* 1935, 2, 45.

30 — BOUDIN G., BRICAIRE H., TOURNEUR R., LEPRAT J., YACOVOU. — Dysgénésies gonadiques avec hémorragies génitales pseudo-menstruelles. (A propos de trois observations personnelles.) — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1959, 75, 602.

31 — BOUDIN G., BARBIZET J., PEPIN B., WIART J.-P. — Hérédo-ataxie cérébelleuse, arachnodactylie et hypogonadisme. (A propos d'un malade.) — *Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1960, 24, 6.

32 — BRIGGS D.K. et KUPPERMAN H.S. — *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism,* 1956, 16, 1163.

33 — BUESS H. — *Gynecologia,* 1956, 126, 350-399.

34 — BURNS R.K. — In « Analysis of development ». 1955. (B.H. Miller, P.A. Weiss and V. Hamburger eds.), p. 470. Saunders, Philadelphia, Pennsylvania.

35 — BURNS R.K. — *Arch. Anat. Microsc. et Morph. Exper.,* 1959, 39, 467 (in Grumbach).

36 — CALAME A. — Le syndrome de Morgagni-Morel. 1951. Masson, Paris.

37 — CARPENTIER P.J., STOLTE L.A.M. et WISSCHERS G.P. — *J. Clin. Endocrinol.,* 1956, 16, 155.

38 — CARPENTIER P.J., STOLTE L.A.M. et DOBBELAAR M.J. — *Nature,* 1957, 180, 554.

39 — CONTE M., RISTELHUEBER J. et JULIEN C. — Impubérisme avec eunuchoïdisme hypergonadotrophique, dystrophies associées, sexe gonophorique féminin, agénésie gonadique et sexe génétique mâle. — *Bul. et Mém. Soc. Méd. Hôp.* Paris, 1958, 74, 596.

40 — CREISER E. et BANNES M.L. — *Münch. Med. Wschr.,* 1960, 102, 1273-1277.

41 — CUNNINGHAM G.C. et HURLEY J.F. — *J. Pédiatr.,* 1951, 38, 738.

42 — DANON M. et SACHS L. — The sex chromosomes in hormon intersexes. — *Acta Genetica,* 1956, 6, 255.

43 — DANTSCHAKOFF V. — *Bull. Soc. Biol.,* 1937, 71, 269.

44 — DAVIDSON W.M. et SMITH R.D. — *Brit. Med.,* 1954, 1, 1379.

45 — DAVIDSON W.M. et SMITH R.D. — Nuclei and sex. — *Postgrad M. J.,* 1956, 32, 578.

46 — DE ASSIS L.M., DORINA EPPS, CASSIO ROTURA. — Chromosomal constitution and nuclear sex of a true hermaphrodite. — *Lancet,* 1960, 2, 129.

47 — DE CARLI L., NUZZO F., CHIARRELLI B., EPOLI. — Trisomic condition of a larga chromosome. — *Lancet,* 1960, 2, 130.

48 — DECOURT J. et MICHARD J.-P. — Le syndrome de Turner-Albright. — *Vie Médicale,* 1953, 499-502.

49 — DECOURT J. et MICHARD J.-P., LOUCHART J. et DOUMIC J.-M. — Dysgénésie gonadique avec aplasie génitale et morphologie eunuchoïde chez un sujet apparemment féminin mais de sexe génétique mâle. — *Ann. Endocrinol.*, 1956, 17, 60.

50 — DECOURT J., MICHARD J.-P. et Mme G. DELZANT. — Syndrome de Turner avec caryotype féminin normal. — *Rev. Franç. Endocrinol. Clin.*, 1960, 1, 321.

51 — DEL CASTILLO E.B., TRABUCCO A., DE LA BALZE. — Syndrome produced by absence of the germinal epithelium without impairement of the Sertoli or Leydig cells. — *J. Clin. Endocrinol.*, 1947, 7, 493.

52 — DEL CASTILLO E.B., DE LA BALZE, ARGONZ J. — Syndrome of rudimentary ovaries with estrogenic insufficiency and increase in gonadotropins. — *J. Clin. Endocrinol.*, 1947, 7, 385.

53 — DE CASTILLO E.B. et ARGONZ J. — *Ann. Endocrinol.*, 1951, 12, 121-149.

54 — DEL CASTILLO E.B. et ARGONZ J. — Syndrome of rudimentary gonad ; report of 4 cases with mensual alterations of the gonad. — *Acta Endocrinol.*, 1957, 24, 379.

55 — DE HUEHOA, CONTRA, NATTAR DE ALMERDA et DE OLIVEIRA. — *Arq. de Clin. Brazil.*, 1950, 10, 94.

56 — DE MARCHIN, COLLARD et HEUSCHEM. — *Acta Clin. Belg.*, 1950, 201-208.

57 — EHRENGUT W. — *Munsh. Med. Wschr.*, 1955, 97, 162-163.

58 — ELLIOT G.A., SANDLER A., RABINOWITZ O. — Gonadal dysgenesis in three sisters. — *J. Clin. Endocrinol.*, 1959, 8, 995.

59 — EPPS D.R. — Clinical and microscopic fonding in gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). — *Clin. Endocrinol.*, 1958, 18, 892.

60 — EVANS H.M. et SWEZY O. — *Genetics*, 1928, 13, 532 - *Mém. Univ. Calif.*, 1929, 8, 1 (in Moore Barr).

61 — EZES H. — *Algérie Médicale*, 1949, 5, 161-167.

62 — EZES H. — *Ann. Endocrinol.*, 1949, 10, 258-275.

63 — EZES H. — *Gyn. Obst.*, 1949, 48, 390-396.

64 — FERRIER, VAN PETTECHEM, CHARROING, VOIZARD. — Syndrome morphologique de Turner, d'origine centrale. — *Gynécologie pratique*, 1951, 11, 243.

65 — FERGUSON-SMITH M.A., LENNOX B., MACK W.S. et STEWART J.S. — *Lancet*, 1957, 2, 167.

66 — FERGUSON-SMITH M.A., JONSTON A.W. et HANDMAKER S.D. — Primary Amentia and micro-orchidism associated with an XXXY sex chromosomic constitution. — *Lancet*, 1960, 2, 184.

67 — FORD C.E., JONES K.W., MILLER O.J., MITTWOCH V., PENROSE L.S., RIDLER M., SHAPIRO A. — The chromosomes in a patient showing both mongolism and the Klinefelter syndrome. — *Lancet*, 1959, 1, 708.

68 — FORD C.E., JONES K.W., POLANI P.E., DE ALMEIDA J.C. et BRIGGS J.H. — A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). — *Lancet*, 1959, 1, 711.

69 — FRACCARO M., KAIJSER K., LINDSTEN J. — Chromosom complement in gonadal dysgenesis. — *Lancet*, 1959, 1, 886.

70 — FRACCARO M., KAIJSER K., LINDSTEN J. — A child with 49 chromosoms. — *Lancet*, 1960, 2, 899.

71 — FRACCARO M., IKKOS D., LINDSTEN J., LUFT R., TILLINGER K.G. — Testicular germinal dysgenesis (male Turner's syndrome). Report of a case with chromosomal studies ans review of the litterature. — *Acta Endocrinologica*, 1961, 36, 98-114.

72 — FRASER J., CAMPBELL J., Mac GILLIVRAY. — The XXX syndrome : frequency among mental defectives and fertility. — *Lancet*, 1960, 2, 626.

73 — FUNKE. — *Deutsch. Zeit. Chirurg.*, 1902, 63, 162.

74 — GALIEN L. — « Comparative Physiology of Reproduction ». — Cambridge Univ. Press., London and New York, 1955.

75 — GASSAN P. — Contribution à l'étude du syndrome de Turner. — Thèse Toulouse, 1955, n° 103.

76 — GIACCAI L. — Osteochondrosis deformans of the tibia (Blount's disease). — *Radiol. Med.*, 1959, 45, 1077-1083.

77 — GILBERT-DREYFUS S., SEBAOUN A.C. et BELAICH J. — *Ann. Endocrinol.* (Paris), 1955, 18, 93.

78 — GIRAUD P., BERNARD R. et VINCENT P. — *Pédiatrie*, 1951, 10, 1024-1028.

79 — GIROUD A. et LELIEVRE A. — Eléments d'embryologie. — Paris, 1957, Le François.

80 — GLANZMAN. — Einfuhrung. in die Kinderheilkunde Bd., 1943, 2, 172.

81 — GOLDBERF M.B., MAXWELL A.F., SMITH P. — *J. Clin. Endocrinol.*, 1947, 7, 11-29.

82 — GOLDMAN M.L., SCHROEDER H.A., FUTCHER P.M. — *J. Clin. Endocrinol.*, 1949, 9, 622.

83 — GOLDSCHMIDT R.B. — « Theorical genetics », p. 424, 1955. Univ. California Press., Berkeley, California.

84 — GORDAN G.S., OVERSTREET E.W., TRAUT H.F. et WINCH G.A. — *J. Clin. Endocrinol.*, 1955, 15, 1.

85 — GORDON R.R., O'GORMAN F.J.P., DEWHURST C.J., BLANK C.E. — Chromosome count in a hermaphrodite with some feature of Klinefelter's syndrome. — *Lancet*, 1960, 2, 678.

86 — GRAHAM M.A. — *Nature*, London, 1954, 173, 310.

87 — GRANRUD H. — Syndrome Turner et tilfelle med. familiaer belastning. — *Nord. Med.*, 1952, 47, 314.

88 — GREENBLATT R.B. et NIEBURGS H.E. — *J. Clin. Endocrinol.*, 1948, 8, 993 ; — 1950, 10, 367.

89 — GREENBLATT R.B., CARMONA N. et HIGDON L. — *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism*, 1956, 16, 325-340.

90 — GREENBLATT R.B., VASQUEZ E. et DE ACCOSTA O.M. — *Obst. and Gynecol.*, 1957, 9, 258.

91 — GREENBLATT R.B. — Chimical aspects of sexual abnormalities in man. — *Recent Progress in hormon research.*, 1958, 14, 335.

92 — GRIVAUD M. — *Sem. Hôp.* Paris, 1950, 33, 1558.

93 — GROSS. — *Mschr. Kinderheilk.*, 1939, 78, 87.

94 — GRUMBACH M.M., VAN WIK J.J., WILKINS L. — Chromosomal sex in gonadal dysgenesis. — *J. Clin. Endocrinol.*, 1955, 15, 1161-1193.

95 — GRUMBACH M.M., BLANC W.A., ENGLE E.T. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1957, 17, 703.

96 — GRUMBACH M.M., BARR M.L. — Cytologie tests of chromosomal sex in relation to sexual anomalies in man. — *Recent. Progress in hormon Research*, 1958, 14, 255.

97 — GUINET P. — *Soc. Med. Hôp. Lyon*, 1951, 185, 397.

98 — GUINET P. et BETHOUX. — De l'augmentation du taux de F.S.H. dans les urines comme test de carence ovarienne primitive (syndrome de Turner, castration, ménopause). — *La Revue Lyonnaise de Médecine*, 1954, 3, 133-164.

99 — GUINET P., MATHIEU J. et TATIN J. — Etude histologique de l'ovaire dans un cas de syndrome de Turner. — *Ann. Endocrinol.*, 1954, 15, 499-504.

101 — GUINET P. et PUTELAT R. — Le syndrome de Turner. — *Vie Médicale,* avril 56.

102 — GUINET P. et PALIARD P. — Le syndrome de Turner. Problèmes actuels d'Endocrinologie et de Nutrition. — Expansion Scientifique Franç., édit., Paris, 1959. 99-123.

103 — HADDAD H. et WILKINS L. — Congenital anomalies associated with gonadal aplasia. — *Pediatrics,* 1959, 5, 885-902.

104 — HAUSER A., KELLER M. et WENNER R. — *Schweiz. Med. Wochschr.,* 1956, 86, 299.

105 — HAYWARD M.D. et BOWER B.D. — Chromosomal trisomy associated with the Sturge-Weber syndrome. — *Lancet,* 1960, 2, 844.

106 — HELLINGA G. — Growth promoting treatment in small children. — *Acta Endocrinologica,* 1955, 18, 536.

107 — HENSCHEN F. — Morgagni's syndrom. Hyperostosis frontalis interna. Virilisms. Obesitas. — 1949, Oliver and Boyd, Edinburg and London.

108 — HERTZ R., CROMER J.K. et WESTFALL B.B. — A case of ovarian agenesis with normal urinary gonadotropin titer. — *J. Clin. Endocrinol.,* 1950, 10, 610.

109 — HINGLAIS H. et HINGLAIS M. — *Presse Médicale,* 1955, 44, 23-29.

110 — HOFFENBERG R. et JACKSON W.P.U. — Gonadal dysgenesis in normal looking females. — *Brit. Med.,* 1957, 1, 1281.

111. — HOFFENBERG R. et JACKSON W.P.U. — Gonadal dysgenesis : modern concerpts. — *Brit. Med.,* 1957, 2, 1457.

112 — HOFFENBERG R., JACKSON W.P.U. et MULLER W.H. — Gonadal dysgenesis with menstruation : a report of 2 cases. — *J. Clin. Endocrinol. Metabol.,* 1957, 17, 902.

113 — HUGUENIN A. — Agénésie utéro-ovarienne et dystrophies osseuses congénitales. (Syndrome de Turner.) — *Algérie Médicale,* 1950, 54, 161.

114 — HUNTER W.F., LENNOX B. et PEARSON M. — *Lancet,* 1954, 1, 372 et 633.

115 — JOST A. — *C.R. Soc. Biol.,* 1946 : 139, 461 ; 140, 463 ; 140, 774 ; 140, 938 ; — 1947 : 141, 126 ; 141, 135.

JOST. — Recherches sur le contrôle hormonal de l'organo-génèse sexuelle de lapin et remarques sur certaines malformations de l'appareil génital humain. — *Gyn. and Obst.,* 1950, 49, 44.
C.R. Soc. Biol., 1951, 145, 647.
Recent progress in Hormon research., 1953, 8, 379.
Ann. Endocrinol. (Paris), 1956, 17, 479.

116 — *Journal of Chronic Diseases,* St-Louis. — Conference on congenital malformations. — 1959, vol. 10, 85-151.

117 — JUSTIN-BESANÇON L. et CHEVALLIER L. — Syndrome de Morgagni-Morel. — *Annales d'Endocrinologie,* 1942, 3, 54-59.

118 — KAIJSER K. — Sexual infantilism with rudimentary ovaries. — *Acta Endocrinologica,* 1949, 3, 351.

119 — KEISER D.P.R. — La signification du syndrome de Bonnevie-Ullrich en pédiatrie. — *Arch. Franç. Pédiatrie,* 1952, 9, 171.

120 — KENYON, KNOWLTON, LOTWIN, SANDIFORD. — Metabolic reponse of aged men to testostérone propionate. — *J. Clin. Endocrinol.,* 1942, 12, 690.

121 — KERKHOF A.M. et STOLTE L.A.M. — Two cases of « hypoplasia » of the ovaries. (Partial primary agenesis of the gonads.) — *Acta Endocrinologica,* 1956, 21, 106.

122 — KERMORGANT Y.H.A. — Le syndrome de Turner. — Thèse Bordeaux 1956, n° 134.

123 — KIENBOCK R. — Osteomalazie, osteoporose, osteopsathyrose, porotische kyphose. — *Fortschr. Röntgenstr.*, 1940, 62, 159.

124 — KLIPPEL M. et FEIL A. — Anomalie de la colonne vertébrale par absence des vertèbres cervicales, cage thoracique remontant jusqu'à la base du crâne. — *Bull. et Mém. Soc. Anat. Paris*, 1912, 87, 185.

125 — KLOTZ H.P. — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1954, 70, 608.

126 — KLOTZ H.P. et FOURNIER E. — *Ann. Endocrinol.*, 1954, 15, 139.

127 — KLOTZ H.P., MERGER R. et AVRIL J. — Syndrome de Turner chez deux sœurs issues de cousins germains. — *Ann. Endocrinol.*, 1957, 17, 43.

128 — KOHLER A. et ZIMMER E.A. — Roentgenologie. Les limites du normal et les débuts du pathologique dans la radiographie du squelette. — Delachaux et Niestlé, 1956.

129 — KOSENOW W. — Le syndrome d'Ullrich-Turner vu à la lumière des connaissances. — *Munchener Medizinische Wochenscrifi*, 1960, 102, 24-26.
— idem — 1960, 102, 83-86.

130 — KOSOWICZ J. — Changes in the medial tibial condyle. A common funding in Turner's syndrome. — *Acta Endocrinologica*, 1959, 31, 321-323.

131 — LAFFOND et EZES H. — *Gyn. et Obst.*, 1949, 48, 188.

132 — LAMY (M.), MAROTEAUX (P.). — Les chondrodystrophies génotypiques. — *L'Expansion Scientifique Française*, 1960.

133 — LAROCHE C., BRICAIRE H. et CHAIN F. — Une observation d'agénésie ovarienne sans nanisme et avec morphologie féminine normale. — *Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris*, 1958, 74, 279.

134 — LEFEBVRE J. et GUY E. — Dysgénésies gonadiques. Maladie des ptérygiums. — *E.M.C., Radiodiagnostic*, 1957, 311, 34 M 10.

135 — LEMAIRE A., HOUSSET E., MICHARD J. et SORS Ch. — *Presse Médicale*, 1955, 86, 1785.

136 — LEPRAT J. — Syndromes et aspects nouveaux des dysgénésies gonadiques de type turnérien. — *Vie Médicale*, 1960, 41, M.T.

137 — LI C.H. — Comparative biochimical endocrinology of pituitary growth hormone. First International Congress of Endocrinology, Copenhagen, 7-60. — *Acta Endocrinologica*, 1960, 34. Supplementum 50 (L), p. 75.

138 — LICHTWITZ A., GRIVAUX M. et DELAVILLE M. — Deux cas de nanisme avec insuffisance ovarienne totale et hypersécrétion d'hormone gonadotrope. — *Sem. Hôp.* Paris, 1948, 24, 2823.

139 — LICHTWITZ A. et PARLIER R. — Examen clinique et traitement d'un endocrinien. — Expansion Scientifique Française, 2 tomes.

140 — LICHTWITZ A., DE SEZES, HIOCO D, BORDIER Ph. et PARLIER R. — Les explorations fonctionnelles du squelette. — *Sem. Hôp.* Paris, 1957, 59, 3.455-3.459.

141 — LISSER H., CURTIS L.E., ESCAMILLA R.F. et GOLDBERG M.B. — The syndrome of congenital aplastic ovaries with sexual infantilism, high urinary gonadotropins, short stature and other congenital abnormalities. — *J. Clin. Endocrinol.*, 1947, 7, 667-687.

142 — LUCHERRINI T. — L'iperostosi frontale interna. Studio clinico-anatomo-radiologico. Il policlinico (sez. medica), 1939, 46, 169-208.

143 — MARTIN M.M., WILKINS L. — Pituitary dwarfism : diagnosis and treatment. — *J. Clin. Endocrinol.*, 1958, 18, 679.

144 — MIDULLA M. — Le syndrome dello pterygium (Ullrich-Turner) et la dysgenea delle gonadi : studio clinico e genealogico du 11 casi di cui 5 maschili correlazione con la cosdelta « agenesia ovarica » nelle sue forme prebuberale e determinazione del sesso cromosomico. — *Pediatrics Internazionale*, 1955, 5, 283.

145 — MOLDAWER M.P., ALBRIGHT F., BENEDICT P.H., FORBES A.P., HENNEMAN P.H. — Eunichoïdism with low urinary F.S.H. in the

female : comparison with the premenarchal menopause. — *J. Clin. Endocrinol.*, 1958, 18, 1.

146 — MOORE K.L., GRAHAM M.A., BAAR M.L. — *Surg. Gyn. and Obst.*, 1953, 96, 641.

147 — MORRIS et SCULLY R.E. — Endocrine pathology of the ovary. — 1958, The C.V. Mosby Company, St-Louis.

147 *bis.* — NAGANT, DE DEUCHAISNES Ch., ISAAC G., JACQUET A et HOET J.J. — *Rev. Franç. Et. Clin. et Biol.*, 1960, V, 153-181.

148 — NELSON W.O. — Sex differences in human nuclei with particular reference to the Klinefelter syndrome, gonadal agenesis and other types of hermaproditism. — *Acta Endocrinol.*, 1956, 23, 227.

149 — NETTER A., LAMBERT A. et LUMBROSO P. — Dysgénésies ovariennes in Fonction endocrine des testicules. — 1957, 1 vol. Masson, éd.

150 — NETTER A., NETTER-LAMBERT A., LUMBROSO P., DELZANT G., TREVOUX R., DE GROUCHY J. et LAMY M. — Dysgénésie gonadique avec chromatine X. Y. — *Ann. d'Endocrinol.*, 1960, 21, 257.

151 — NICOLINO J., ANSELMI E. et VAGUE J. — Modifications squelettiques des agénésies gonadales. — *Sem. Hôp.* Paris, 1960, 48/7, 2565-2571.

152 — PELA G. — Eunuchismo femminile. — *Endocrinol. e Path. Constit.*, 1935, 10, 558.

153 — PERLOFF W.F. et STEIN R.O. — Stigmates du syndrome de Turner chez une femme ayant un cycle sexuel normal. — *J. Clin. Endocrinol.*, 1953, 1548.

154 — PERRAULT M., KLOTZ R. et HOUSSET E. — Deux cas de syndrome de Turner avec surdi-muité dans la même fratrie. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1951, 67, 79.

155 — POLANI P.E., HUNTER W.F., LENNOX B. — Chromosomal sex in Turner's syndrome with coarctation of the aorta. — *Lancet*, 1954, 2, 120.

156 — POLANI P.E., LESSOF M.H. et BISHOP P.M. — *Lancet*, 1956, 2, 118.

157 — RAYNAUD A. et FRILLEY M. — Destruction des glandes génitales de 13 jours. — *Ann. Endocrinol.*, 1947, 8, 400.

158 — REINER I. et St GRNJA. — Familiares ind mannliches Vorkmmen des Turner-Albright syndrome. — *Artstl. Wschnschr.*, 1955, 10, 1039.

159 — RIVIERE J., STOLL R. et MARAUD R. — Soc. Méd. Bordeaux, 1955, 20, décembre.

160 — ROSSI E. — *Helvet. Paediatr. Acta*, 1945, 1, 134.

161 — ROSSI et CAFLISCH A. — Le syndrome du pterygium. — *Helvet. Paediatr. Acta*, 1951, 6, 1139.

162 — RUSSEL A. et SWIER G.I.M. — Congenital ovarian aplasia : with minimal evidence of Ullrich-Turner syndrome. — *Pric. Roy. Soc. Med.*, 1952, 45, 596.

163 — SACHS L. et DANON M. — *Lancet*, 1956, 1, 1013.

164 — SHERESCHEVSKI N.A. — Troubles multiples du developpement des glandes endocrines. — *Rev. Fr. Endocrinol.*, 1926, 4, 181.

165 — SHERESCHVESKI N.A. — A syndrome of endocrine origine. — *Amer. Review of Soviet Med.*, 1944, 1, 337.

166 — SANDBERG A.A., KOEPF G.F., GROSSWHITE L.H., HAUSCHKA T.S. — The chromosome constitution of human marrow in... — *The American Journal of Human Genetics*, 1960, 12, 231.

167 — SCHOENEBERG H., HOLLSTEIN K., KOSENOW W. — Das Klinische Bild und as chromosomale Geschlecht der Gonaden dysgenesie en Hand von 15 eigenen Beobachtungen. — *Zschr. Kinderh.*, 1957, 79, 383.

168 — SEGAL S.J. et NELSON W.O. — Developmental aspects of human hermaphroditism : the significance of sex chromatin patterns. — *J. Clin. Endocrinol.*, 1957, 17, 676.

169 — SERMENT H., RUF H. et J.-L. CODACCIONI. — Dysplasies gonadales primitives chez des sujets d'allure féminine. — *Revue Franç. de Gyn. et d'Obst.*, 1958, 53, 583.

170 — SIMPSON S.L. — Major endocrine disorders. — Oxford University Press, 1950.

171 — STEWART J.S. — Gonadal Dysgenesis : the genetic significance of unusual variant. — *Acta Endocrinol.*, 1960, 33, 89.

172 — TANNER J.M., PRADER A., HABICH H. et FERGUSON-SMITH M.A. — Genes on the y chromosome influencing Rate of maturation in man. — *Lancet*, 1959, 2, 141-144.

173 — TRONCI L. — Infantilism femminile e aplasia ovarica. — *Riv. Ital. Ginec.*, 1938, 21, 627.

174 — TURNER H.H. — A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. — *Endocrinology*, 1938, 23, 566-574.

175 — TURPIN R. — Essai sur l'étiologie des malformations. — *P. M.* 1955, 63, 857-860.

176 — TURPIN R., LEJEUNE J., LAFOURCADE J. et GAUTIER M. — Aberrations chromosomiques et maladies humaines. — *C.R. Acad. Sc.*, 1959, 248, 3636.

177 — ULLRICH O. — Uber typische Kombinationsbilder multipler abartung. — *Zstchr. Kinderh.*, 1930, 49, 371.

178 — ULLRICH O. — *Ztschr. f. Kinderheilk*, 1937, 68, 94.

179 — ULLRICH O. — Turner-syndrom and status Bonnevie-Ullrich ; synthesis of animal phenogenetics and clinical observations or typical complex of developmental anomalies. — *Am. J. of Human Genetic*, 1949, 1, 179.

180 — VAGUE J. — Obésités dystrophiques. — *P.M.*, 1949, 39, 536.

181 — VAGUE J. — Un cas de syndrome de Turner. (Etude anthropométrique, hormonale et E.E.G.). — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1951, 67, 1164 1167.

182 — VAGUE J. — La différenciation sexuelle humaine. — Masson, éd., 1953.

183 — VAGUE J. — Fréquence des intersexualités somatiques aux voies génitales normales. — *Ann. d'Endocrinologie*, 1956, 17, 485.

184 — VAGUE J. PICARD D., VITRY G., GALINIER L., FAVIER G. et MILLER G. — Etude cytologique de la chromatine sexuelle dans diverses endocrinopathies. — *Ann. d'Endocrinologie*, 1956, 17, 51.

185 — VAGUE J., MILLER G., CODACCIONI J.-L. et FAVIER G. — Infantilonanisme chez deux sœurs. Ovaires filiformes et agénésie germinale chez l'une, ovaires infantiles chez l'autre. — Soc. d'Endocrinologie. Séance du 5-12-1957.

186 — VAGUE J., TEMIMEMORHANGE A., FAVIER G. — *Ann. End.*, 1956 17, 863.

— VAGUE J., VITRY G., TEMIME-MORHANGE A. et FAVIER G. — *Ann. Endocrinol.* (Paris), 1957, 18, 103.

187 — VAGUE J. — Dysmorphies sexuelles. — *E.M.C. Endocrinologie*, 1957, 10030 AIO.

188 — VAGUE J. — Pathologie endocrine de l'ovaire. — *E.M.C. Endocrinologie*, 1960, 10032 AIO.

188 *bis*. — VAN DER WERFF TEN BOSCH J.J. — The syndrome of brachymetacarpal dwarfism (pseudo-pseudohypoparathyroïdism) with and without gonadal dysgenesis. — *Lancet*, 1959, 1.

189 — VAN GEERTRUYDEN E. — Première observation belge de la malformation congénitale de Ullrich-Bonnevie. — *Acta Neurologica et Psychiatrica Belgica*, 1952, 52, 102.

190 — VARNEY, KENYON, KOCH. — Association of short stature, retarded sexual development and high urinary gonadotrophin toters in women. — *J. Clin. Endocrinol.*, 1942, 2, 137-145.

191 — DE VEYT et MOIA V. — Le syndrome de Turner et ses relations avec le status de Bonnevie-Ullrich. — *Ann. Endocrinol.*, Paris, 1951, 12, 1111.

192 — WADE W.G., YOUNG R.J. et CRERRY R.D.G. — A case of gonadal dysgenesis or the Ullrich-Turner syndrome with androgenic manifestations. — *Arch. Dis. Childhood*, 1956, 31, 354.

193 — WARTER J. et MOISE R. — L'hyperostose frontale interne chez l'homme. — *Sem. Hôp.*, 1952, 4, 123.

194 — WEISSMANN L. — *J. Radiol. Electro.*, 1946, 27, 409.

195 — WILKINS L., FLEISHMANN W. — Sexual infantilism in females. — *J. Clin. Endocrinol.*, 1944, 4, 306-319.

196 — WILKINS L., FLEISHMANN W. — Ovarian agenesis. — *J. Clin. Endocrinol.*, 1944, 4, 357-374.

197 — WILKINS L. — 1950. « The diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence » 2nd ed. C.C. Thomas, Springfield, Illinois.

198 — WILKINS L., GRUMBACH M.M. et VAN WIK J.J. — Chromosomel sex in « ovarian agenesis ». — *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism*, 1954, 14, 1270.

199 — WILKINS L. — Dysgénésie gonadale et hermaphrodisme. Leurs relations avec les théories de la différenciation sexuelle. — *Marseille Médical*, 1958, n° 7, 581-593.

200 — WITSCHI E. — Embryogenesis of the adrenal and the reproductive glands. Recent progress in Hormon research, 1951, 6, 1.

201 — WITSCHI E. — Overipeness of the egg as a cause of twinning and terratogenesis : a review. — *Cancer Res.*, 1952, 12, 793.

202 — WITSCHI E., NELSON W.O. et SEGAL S.G. — *J. Clin. Endocrinol.*, 1956, 16, 922.

203 — WITSCHI E., NELSON W.O. et SEGAL S.G. — *J. Clin. Endocrinol.*, 1957, 17, 737.

204 — WOLFF E.T. et WOLFF E.M. — *C.R. Soc. Biol.*, 1949, 143, 529.

205 — WOLFF E.T. et SALGEBER B. — *C.R. Soc. Biol.*, 1949, 143, 532.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

TABLE DES MATIÈRES

I. — DEFINITION.

II. — CLASSIFICATION DES DYSGENESIES GONADALES.

A. - Données : embryologiques.

génétiques.

anatomiques.

B. - Conclusions.

C. - Classification.

III. — OBSERVATIONS.

IV. — ETUDE DU SQUELETTE.

A. - Troubles de la croissance osseuse.

1° Le nanisme turnérien.

2° Les cas particuliers.

B. - Troubles de la structure osseuse.

1° Etude radiologique.

2° Etude biologique.

3° Etude histologique.

C. - Anomalies morphologiques.

1° L'anomalie tibiale supérieure.

a) Etude analytique.

b) Essai de classification.

c) Résultats.

d) Valeur de ce syndrome radiologique.

e) Interprétation nosologique.

2° Les brachydactylies.

a) Vraies.

b) Relative : signe du 4e métacarpien.

3° Déformation de Madelung.

4° Anomalies rachidiennes.

5° Anomalies au niveau du crâne.

6° Divers.

D. - Discussion et étio-pathogénie.

I. - *Troubles de la croissance osseuse.*

A) Rappel physiologique.

B) Hypothèses étiopathogéniques.

II. - *Troubles de la structure osseuse.*

III. - *Les anomalies morphologiques.*

IV. - *Synthèse étio-pathogénique.*

E. - Traitement.

V. — CONCLUSIONS.

VI. — BIBLIOGRAPHIE.